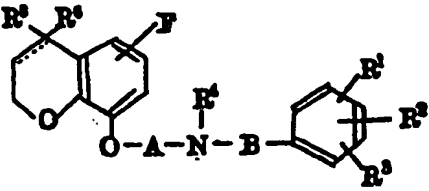


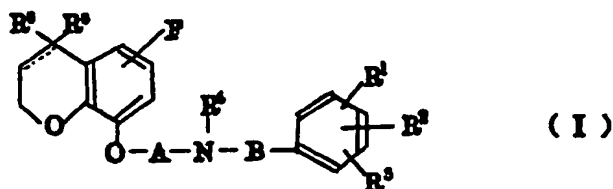
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 311/22, 311/68, 407/12, A61K 31/35, 31/36	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/29293 (43) 国際公開日 1994年12月22日 (22.12.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00923 (22) 国際出願日 1994年6月8日 (08. 06. 94) (30) 優先権データ 特願平5/138580 1993年6月10日 (10. 06. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 安永智之 (YASUNAGA, Tomoyuki) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現二丁目8番3号 B-201 Ibaraki, (JP) 木村武徳 (KIMURA, Takenori) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市梅園二丁目11番3-701 Ibaraki, (JP) 内藤 良 (NAITO, Ryo) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-230 Ibaraki, (JP) 紺谷 徹 (KONTANI, Toru) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代三丁目24番4-603 Ibaraki, (JP) 山口時男 (YAMAGUCHI, Tokio) (JP/JP) 〒336 埼玉県浦和市領家六丁目16番3-401 Saitama, (JP) 野淵文一 (WANI BUCHI, Pumikazu) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2-303 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, ON, OZ, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, OP, CG, CI, OM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : NOVEL 8-(2-AMINOALKOXY)FLUOROCHROMAN DERIVATIVE (54) 発明の名称 新規な8-(2-アミノアルコキシ)フルオロクロマン誘導体 <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> (57) Abstract <p>An 8-(2-aminoalkoxy)fluorochroman derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, both having a selective affinity for 5-HT_{1A} receptors and being useful for treating psychoneurotic diseases such as anxiety, manic-depressive state and schizophrenia, sex disorder, eating disorder, sleep disorder, and drug dependence; wherein R₁, R₂ and R₃ represent each lower alkoxy, etc., or R₁ and R₂ may be combined together to represent -O-(CH₂)_m-O- (wherein m is an integer of 1 to 3), etc.; R₄ represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl; R₅ represents hydroxy, amino or lower alkoxy; R₆ represents hydrogen or lower alkyl, provided R₅, R₆ and the carbon atom to which they are bonded are combined together to represent carbonyl; A represents an ethylene group which may be substituted by lower alkyl; and B represents optionally branched C₁-C₁₀ alkylene.</p>		

本発明は、下配一般式（I）で示される8-（2-アミノアルコキシ）フルオロクロマン誘導体又はその塩を提供する。



明 細 書

新規な 8 - (2 - アミノアルコキシ) フルオロクロマン誘導体

5 技術分野

本発明は、医薬、特に 5 - HT_{1A} 受容体に対して選択的な親和性を有する新規な 8 - (2 - アミノアルコキシ) フルオロクロマン誘導体、それらの製薬学的に許容される塩、それらの製造方法又はそれらを含む医薬組成物に関する。

10

背景技術

従来より、抗不安薬としてジアゼパム等のいわゆるベンゾジアゼピン系の薬剤が広く使用されてきた。ところが、こうしたベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩や運動失調などの副作用や依存性形成などの問題があることから、これらに代わる薬剤の研究が進められてきた。最近数年の間、神経伝達物質セロトニン（以下、5 - HT と略記する。）が、食欲、記憶、体温調節、睡眠、性的行動、不安、うつ病、および幻覚行動を含む多くの生理学的現象と直接的または間接的に関連していることが明らかにされてきた。

20 5 - HT 受容体には複数のサブタイプが存在することが認識されているが、その中で 5 - HT_{1A} 受容体は不安、うつなどの中枢神経系の疾病に関与していると考えられている。こうした中で、5 - HT_{1A} 受容体に親和性を持つ化合物であるブスピロン (Buspirone ; メルクインデックス 11 版 229 頁に記載の化合物) が新しい
25 抗不安薬として開発された。しかし、その作用は必ずしも十分でなく、より効果の優れた抗不安薬が求められている。

従来、5-HT_{1A}受容体に対し親和性を有する化合物の代表的なものとしては、ブスピロンの他、ビノスピロン (binospirone; Hibert et al., Br. J. Pharmacol. 1988, 93, 2 頁にMDL 73005 EFとして、及び特開昭61-246180号公報に実施例9として記載された化合物) 等が知られている。このような化合物は、
5 不安、うつ、精神分裂病、食餌摂取の障害、学習および認識の障害、アルツハイマー病、あるいは高血圧や偏頭痛などの治療薬となる可能性があると考えられており (Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 1993, Vol.17, pp 87-104 及び
10 Trends in Pharmacological Sciences 1993, Vol.14, pp 441)、中でもブスピロンは既に抗不安薬として上市されている。

本発明者は、5-HT_{1A}受容体に関する研究を重ね、種々の化合物を創製してスクリーニングを進めてきた結果、新規な8-(2-アミノアルコキシ)フルオロクロマノン、クロマン又はクロメン誘導体が5-HT_{1A}受容体に対して優れた選択的親和性を有し、更に
15 薬理試験において不安寛解作用を示すことを知見して、本発明を完成させるに至った。また更に、本発明化合物はアドレナリン α_1 受容体に対する親和性が極めて低いことも確認された。アドレナリン α_1 受容体に高い親和性を持つ化合物は起立性低血圧などの望ましくない副作用を現わすことが予想される (日本臨床 47巻増刊号
20 1231-1235, 1989) ため、本発明化合物はより高い安全性を有することが期待される。

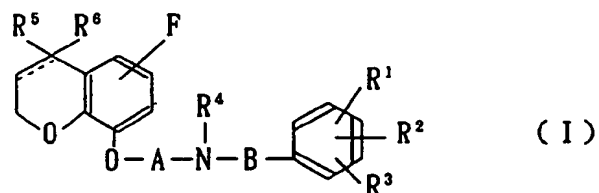
また、本発明化合物は一様に5-HT_{1A}受容体に対し選択的親和性を有するが、作動薬 (アゴニスト) として作用するものもあれば、拮抗薬 (アンタゴニスト) として作用するものもあることが確認されている。
25

5 なお、(2-アミノアルコキシ)クロマン誘導体としては、2,2-ジメチル-7-(2-(N-メチルベンジルアミノ)エトキシ)-4-クロマノン等が、特開昭47-29367号公報に記載されているが、5-HT_{1A}受容体に対する選択的親和性については全く報告されていない。また、特開平5-125024号公報においては、N-(2-(8-クロマニルオキシ)エチル)-4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチルアミン 塩酸塩 (実施例2)等が報告されている。これらの化合物については、5-HT_{1A}受容体への親和性について記載されているが、後述する様にこれらの化合物は
10 アドレナリン α_1 受容体へも作用し、起立性低血圧等の副作用の発現を惹起する恐れがあり、医薬品として開発されるには至っていない。これに対し、本発明化合物は、5-HT_{1A}受容体に対し高い親和性を有するとともに、アドレナリン α_1 受容体への作用も少なく、有用かつ安全な医薬となりうるものである。本発明化合物の有用性は、薬理試験において、より低い用量で不安寛解作用を示すことから
15 も支持される。

20 さらに、本発明化合物は、クロマノン環、クロマン環またはクロメン環のベンゼン環に置換基としてフッ素原子を有するという構造上の特徴を有する。

発明の開示

 本発明の8-(2-アミノアルコキシ)フルオロクロマン誘導体は、下記一般式(I)で示される。



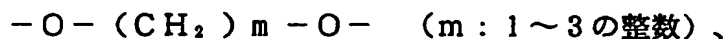
(I)

[式中、 R^1 は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ基又は、酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されている低級アルコキシ基であり、

R^2 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基であり、

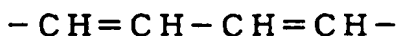
R^3 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である。

但し、 R^1 及び R^2 は一体となって



を形成してもよい。

また、 R^2 及び R^3 は一体となって



を形成してもよい。

R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。

R^5 はヒドロキシ基、アミノ基又は低級アルコキシ基であり、

R^6 は水素原子又は低級アルキル基である。

但し、 R^5 と R^6 は、結合している炭素原子と一体となってカルボニル基を形成することができる。

\equiv は単結合又は二重結合である。

但し、 \equiv が二重結合の場合は、 R^5 は存在しない。

- 5 Aは、低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基であり、
Bは、分枝を有していてもよい炭素数が1～10のアルキレン基である。]

以下一般式 (I) の化合物につき説明する。

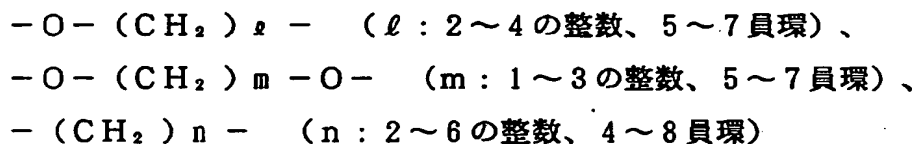
- 本発明で R^1 は、低級アルキル基 ($-R$)、低級アルコキシ基
10 ($-OR$)、ヒドロキシ基 ($-OH$)、低級アルキルチオ基 ($-SR$)、
アミノ基 ($-NH_2$)、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基 ($-NRR'$; R' は水素原子又は低級アルキル基)、低級アルカノイルアミノ基 ($-NR' - CO - R$)、シアノ基 ($-CN$)、ニトロ基 ($-NO_2$)、低級アルカノイルオキシ基 ($-O - CO - R$)、
15 低級アルカノイル基 ($-CO - R$)、低級アルコキシカルボニル基 ($-CO - O - R$)、ハロゲン原子 (F、Cl、Br、I、At)、
低級アルコキシ低級アルコキシ基 ($-O - \text{アルキレン} - O - R$) 又は酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルコ
20 キシ基 (説明は後記。但し低級アルコキシ基は式 $-OR$ で示される基) である。

- R^2 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である。 R^1 に記載された置換基とは、 R^1 のために定義された上述の基 (又は原子) の1つを言う。従って、 R^2 に選ばれた置換基は、 R^1 に選ばれた
25 置換基と同一でもよいし、異なってもよい。

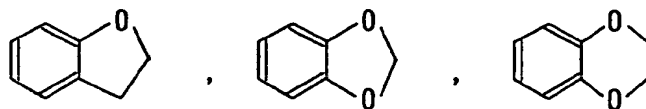
R^3 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である。従って、

R^3 に選ばれた置換基は、 R^1 に選ばれた置換基と同一でもよいし、異なってもよい。同様に、 R^3 に選ばれた置換基は、 R^2 に選ばれた置換基と同一でもよいし、異なってもよい。

但し、 R^1 及び R^2 は一体となって下記の如きアルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、又はアルキレン鎖となり、隣接するベンゼン核の炭素と共に環となってもよい。



10 即ちこれらの環を、隣接するベンゼン環と縮合した形（縮合 2 環）として具体的に例示すると下記の通りである。



15 また、 R^2 及び R^3 は、一体となって $-CH=CH-CH=CH-$ であってもよく、この場合には隣接するベンゼン環と縮合してナフタレン環 $\left[\text{ナフタレン環} \right]$ を形成する。このとき、ナフタレン環の所

20 定位置の炭素がアミノアルキル基 $\left[\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -N-B- \end{array} \right]$ に結合し、ナフタレン環の別の任意位置の炭素に R^1 置換基が結合する。

一般式 (I) の化合物をさらに説明すると、次の通りである。

25 本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1 ～ 6 個の直鎖状または分枝状の炭化水素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基 ($-R$)」としては、具体的には例え

ばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、
イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル
基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1
-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピ
ル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-
メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチ
ル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1,
3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメ
チルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2
-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1
-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピ
ル基等が挙げられる。

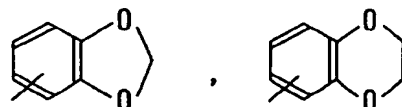
「低級アルコキシ基(-OR)」としては、メトキシ基、エトキ
シ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキ
シ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ
シ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチ
ルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1,
2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオ
キシ基等が挙げられる。

更に低級アルコキシ低級アルコキシ基(-O-アルキレン-OR)
とは前記「低級アルコキシ基」を置換基として有する低級アルコキ
シ基であり、具体的にはメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基
等が挙げられる。

また、「酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベン
ゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されている低級アル
コキシ基」を形成する「低級アルコキシ基」としても上記に掲げた

ものが好適である。この場合の、低級アルコキシ基が置換基として有していてもよい「酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基」の具体例は、下記に式示するものが好適である。

5



10

15

20

「低級アルキルチオ基(−SR)」としては、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。

25

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」としては、炭素数1〜6個の直鎖状または分枝状のアルキル基を有するアミノ基である。ジアルキルアミノ基のとき、二つのアルキル基は同一でもよければ、異なってもよい。モノアルキルアミノ基としては、例えば、メ

チルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*tert*-ペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(*sec*-ブチル)アミノ基、ジ(*tert*-ブチル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジネオペンチルアミノ基、ジ(*tert*-ペンチル)アミノ基等が挙げられる。また、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、メチルイソブチルアミノ基等のメチル低級アルキルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基、エチルブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、エチル*sec*-ブチルアミノ基等のエチル低級アルキルアミノ基等が挙げ

られる。

「低級アルカノイルアミノ基 ($-NR' - CO - R$; R' は水素原子又は低級アルキル基。)」としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、イソプロピオニルアミノ基、
5 ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基、 N -アセチル- N -メチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルカノイルオキシ基 ($-O - CO - R$)」としては、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソプロ
10 ピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基 ($-CO - R$)」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、
15 イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基 ($-CO - O - R$)」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボ
20 ニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシル
オキシカルボニル基等が挙げられる。

「分枝を有していてもよい炭素数1~10のアルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペン
チレン基、ヘキシレン基、メチルメチレン基、メチルエチレン基、
25 メチルプロピレン基、1, 1-ジメチルブチレン基、1, 2-ジメチルブチレン基等が挙げられる。

また、「アラルキル基」としては、前記「低級アルキル基」の任意の水素原子がアリール基で置換された基が好ましい。この場合の「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基である。従って「アラルキル基」とは、具体的にはベンジル基、フェネチル基、

5 1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、4-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、1-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、2-メチル-2-フェニルプロピル基、2-メチル-

10 1-フェニルプロピル基、1-メチル-3-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルプロピル基、1-エチル-2-フェニルエチル基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、

15 1-フェニルペンチル基、3-メチル-4-フェニルブチル基、3-メチル-3-フェニルブチル基、3-メチル-2-フェニルブチル基、3-メチル-1-フェニルブチル基、6-フェニルヘキシル基、5-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、2-フェニルヘキシル基、1-フェニルヘキシル

20 基、4-メチル-5-フェニルペンチル基、4-メチル-4-フェニルペンチル基、4-メチル-3-フェニルペンチル基、4-メチル-2-フェニルペンチル基、4-メチル-1-フェニルペンチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、1-(1-ナフチル)エチル基、1-(2-ナフチル)エチル基、3-(1-ナフチル)プロピル基、3-(2-ナフチル)プロピル基、2-(1

25

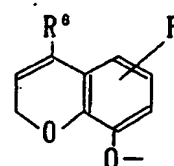
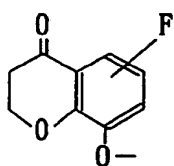
5 -ナフチル) プロピル基、2-(2-ナフチル) プロピル基、1-(
 (1-ナフチル) プロピル基、1-(2-ナフチル) プロピル基、
 1-メチル-2-(1-ナフチル) エチル基、1-メチル-2-
 (2-ナフチル) エチル基、4-(1-ナフチル) ブチル基、4-
10 (2-ナフチル) ブチル基、3-(1-ナフチル) ブチル基、3-
 (2-ナフチル) ブチル基、2-(1-ナフチル) ブチル基、2-
 (2-ナフチル) ブチル基、1-(1-ナフチル) ブチル基、1-
 (2-ナフチル) ブチル基、2-メチル-3-(1-ナフチル) プ
 ロピル基、2-メチル-3-(2-ナフチル) プロピル基、2-メ
15 チル-2-(1-ナフチル) プロピル基、2-メチル-2-(2-
 ナフチル) プロピル基、2-メチル-1-(1-ナフチル) プロピ
 ル基、2-メチル-1-(2-ナフチル) プロピル基、5-(1-
 ナフチル) ペンチル基、5-(2-ナフチル) ペンチル基、4-
 (1-ナフチル) ペンチル基、4-(2-ナフチル) ペンチル基、
20 3-メチル-4-(1-ナフチル) ブチル基、3-メチル-4-
 (2-ナフチル) ブチル基、6-(1-ナフチル) ヘキシル基、6-
 (2-ナフチル) ヘキシル基、5-(1-ナフチル) ヘキシル基、
 5-(2-ナフチル) ヘキシル基、4-メチル-5-(1-ナフチ
 ル) ペンチル基、4-メチル-5-(2-ナフチル) ペンチル基、
 ジフェニルメチル基(ベンズヒドリル基)、トリチル基等が挙げら
 れる。

本発明化合物(1)は、その構造上の特徴の一つである下式



(式中、 R^5 、 R^6 及び --- は前記の意味を有する。)

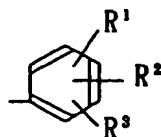
で示される部分構造の違いにより、以下の3種類のタイプに分別できる。



クロマノン型， クロマン型， クロメン型

(式中、 R^5 及び R^6 は前記の意味を有する。)

上記3タイプの化合物に共通して、特に好ましい化合物は、式(I)中の別の部分構造である下式



20 で示される部分の $R^1 \sim R^3$ が以下の基である化合物である。

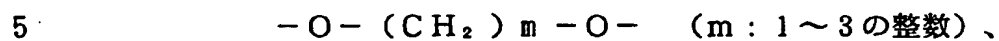
R^1 : 低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルコキシ基

25

R^2 : 水素原子又は R^1 に記載された置換基

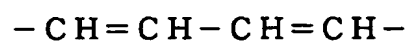
R^3 : 水素原子又は R^1 に記載された置換基

但し、 R^1 及び R^2 は一体となって



を形成してもよく、

また、 R^2 及び R^3 は一体となって



を形成してもよい。

- 10 また、上記 3 タイプの化合物中、特に好ましい化合物を各タイプ別に以下に記載する。

化合物のタイプ	化 合 物 の 名 称	実施例 番 号
クロマノン型	8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール -5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]- -6-フルオロ-4-クロマノン	2
		33
	6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェ ニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロ マノン	1
		34
クロマン型	8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール -5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]- 6-フルオロ-4-クロマノール	36
	6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メ トキシフェニル)ブチルアミノ]エトキ シ]-4-クロマノール	35
クロメン型	N-[2-[(6-フルオロ-2H-ク ロメン-8-イル)オキシ]エチル]- 4-(4-メトキシフェニル)ブチルア ミン	42

20 本発明化合物は、不斉炭素原子を有することがあり、該不斉炭素
原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混
合物や単離されたものを包含する。

また、本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。塩とし
ては、具体的に塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リ
ン酸等の鉍酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、
25 コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエ

ン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩等が挙げられる。

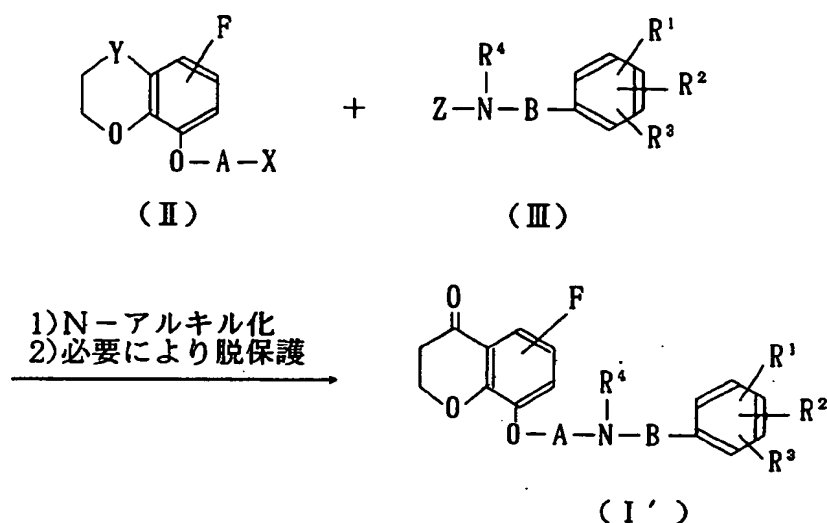
さらに、本発明は、本発明化合物（I）およびその塩、水和物、
5 各種の溶媒和物や結晶多形の物質をも包含する。

（製造法）

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類
に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することがで
きる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を製造原料の
10 段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に
置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、
必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。
このような官能基としては例えばカルボニル基、ヒドロキシ基、ア
ミノ基などをあげることができ、それらの保護基としては例えばグ
15 リーン（Greene）およびウッツ（Wuts）著、
「Protective Groups in Organic
Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、
これらの保護基を反応条件に応じて適宜用いればよい。

また、本発明化合物の一部は、本発明の包含する別の化合物に対
20 して適当な操作を加え、官能基の変換を行なうことで合成すること
ができる。

そこで本発明化合物のうち、 R^5 および R^6 が結合する炭素原子
と一体となってカルボニル基を形成する化合物（前記クロマノン型
の化合物）について代表的な製造法を例示する。

第一製法 (1)

(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A及びBは前記の意味を有し、Xはハロゲン原子、またはメチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等のアルキル基の活性化基を意味し、Yはカルボニル基($C=O$)を表すか、またはカルボニル基の保護基を表し、Zは水素原子、またはベンジル基、ホルミル基、アセチル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などのアミノ基の保護基を意味する。)

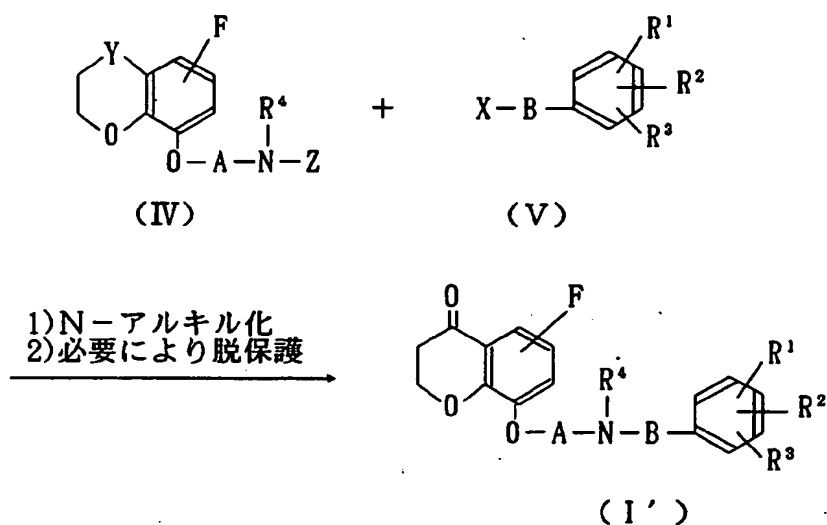
本製法は、上式中(II)及び(III)で示される化合物を適当な溶媒中で反応させ(N-アルキル化工程)、Yがカルボニル基の保護基であるか、Zがアミノ基の保護基であるか、あるいはその両方であるときは、これらをそれぞれ脱保護して(脱保護工程)、上式中の(I')で示される本発明化合物を得る方法である。N-アルキ

ル化工程は化合物（Ⅱ）とその反応対応量ないし過剰量の（Ⅲ）とを使用し、適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下、好ましくは室温ないし加熱下（還流下）に行われる。この際反応対応量ないし過剰量の塩基を添加することが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、この反応に不活性な溶媒が適宜用いられるほか、無溶媒で反応を行うこともある。

また、この反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の強塩基からなる無機塩類、水素化ナトリウム等が挙げられる。さらに塩基が液体である場合には、その塩基が溶媒を兼ねてもよい。

脱保護工程は、保護基の種類に応じて適宜に方法が採用される。Yがジメチルアセタールや1,3-ジオキサランのようなアセタール系の保護基である場合には酸性での処理により脱保護を行なうことができ、またYがヒドロキシメチレン基である場合にはクロム酸、二酸化マンガン、DMSO-塩化オキザリル等の酸化剤を用いて酸化することによりカルボニル基に転化させることができる。またZがベンジル基やベンジルオキシカルボニル基である場合には通常パラジウム炭素等の貴金属触媒を用いて加水素分解を行えばよく、またZがホルミル基や α -ブトキシカルボニル基等である場合には酸又はアルカリによる加水分解等の処理が用いられる。

第一製法 (2)

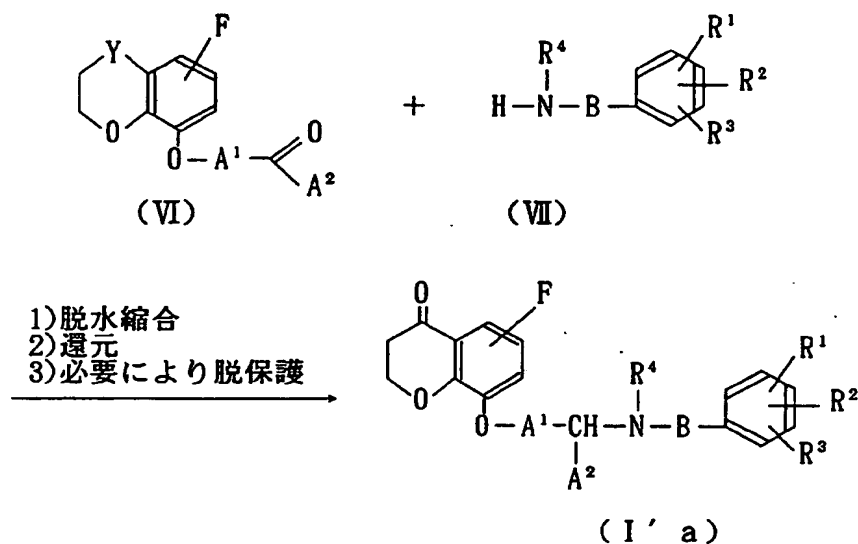
15 (式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A、B、X、YおよびZは前記の意味を有する。)

本製法は、上式中 (IV) および (V) で示される化合物を適当な溶媒中で反応させ (N-アルキル化工程)、Yがカルボニル基の保護基であるか、Zがアミノ基の保護基であるか、あるいはその両方であるときは、これらをそれぞれ除去して (脱保護工程)、上式中の (I') で示される本発明化合物を得る方法である。

20

本製法におけるN-アルキル化工程及び脱保護工程は前記第一製法 (1) と同様に行うことができる。

20

第二製法 (1)

15 (式中 $R^1 \sim R^4$ ， B および Y は前記の意味を有し， A^1 は分枝を有していてもよいメチレン基を表し， A^2 は水素原子もしくは低級アルキル基を表し，ここに基 $A^1 - CH(A^2) -$ は前記 A に等しい。)

20 本発明化合物(I')中，上式中(I' a)で示される化合物は、上式中(VI)で示されるアルデヒド(またはケトン)化合物と(VII)で示されるアミン化合物を脱水縮合させ(縮合工程)，次いで還元する(還元工程)，いわゆる還元的アミノ化として知られる反応にて処理し， Y がカルボニル基の保護基である場合はこれを脱保護する(脱保護工程)ことにより得られる。

25 縮合工程は化合物(VI)とその反応対応量の(VII)とを使用して適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下，好ましくは室温ないし加熱下(還流下)に行われ，その際共沸脱水装置あるいは分子ふるい等の

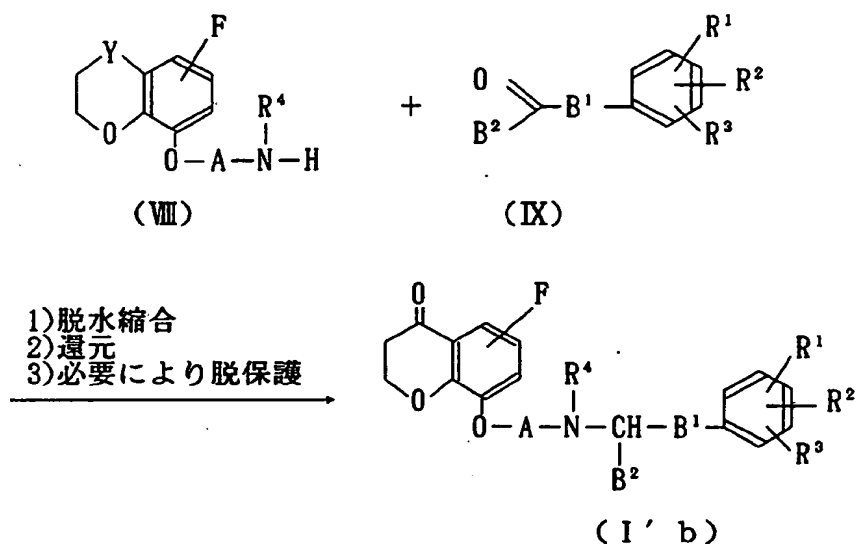
脱水剤を用いて脱水しながら反応を行ってもよい。また触媒として酢酸、p-トルエンスルホン酸等を加えることが好ましい。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等、この反応に不活性な溶媒が適宜用いられる。

還元工程は適当な溶媒中金属水素化物等の還元剤を用いるか、あるいは貴金属触媒の存在下接触還元により行うことができる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が適宜用いられ、冷却下ないし加熱下に縮合工程と同様の溶媒を用いて行われる。接触還元の場合はパラジウム炭素、酸化白金などの貴金属触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル等、通常接触還元で使用される溶媒中で常圧ないし加圧下に行われる。

なお本製法においては、縮合工程後脱水縮合体を単離してから還元工程を行ってもよいし、脱水縮合と還元の二つの反応を連続的もしくは同時に行ってもよい。

また脱保護工程は、保護基の種類に応じて適宜に方法が採用される。例えばYがヒドロキシメチレン基である場合にはクロム酸、二酸化マンガン、DMSO-塩化オキザリル等の酸化剤を用いて酸化することによりカルボニル基に転化させることができる。

第二製法(2)

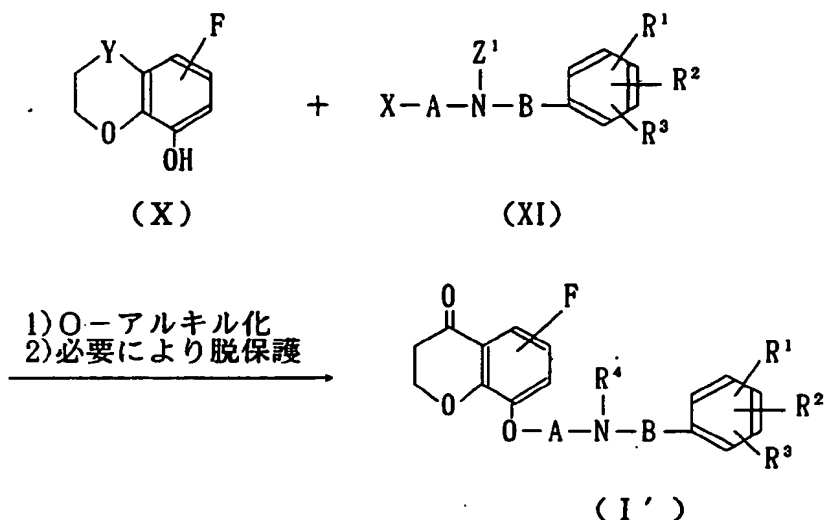


15 (式中、 $R^1 \sim R^4$ 、AおよびYは前記の意味を有し、 B^1 はアルキレン基を表し、 B^2 は水素原子もしくは低級アルキル基を表し、ここに基-CH(B^2)- B^1 は前記Bに等しい。)

20 本発明化合物(I')中、上式中(I' b)で示される化合物は、上式中(VII)で示されるアミン化合物と(IX)で示されるアルデヒド(またはケトン)化合物を脱水縮合させ(縮合工程)、次いで還元する(還元工程)、いわゆる還元的アミノ化として知られる反応にて処理し、Yがカルボニル基の保護基である場合はこれを脱保護する(脱保護工程)ことにより得られる。

本製法における縮合工程、還元工程、および脱保護工程は前記第二製法(1)と同様に行うことができる。

23

第三製法

- (式中 $R^1 \sim R^3$, A, B, XおよびYは前記の意味を有し,
 15 Z^1 は R^4 と同じ意味を表すか, またはベンジル基, ホルミル基,
 アセチル基, トーブトキシカルボニル基, ベンジルオキシカルボニ
 ル基, エトキシカルボニル基などのアミノ基の保護基を意味する。)

本製法は, 上式中(X)および(XI)で示される化合物を適当な
 溶媒中で反応させ(O-アルキル化工程), Yがカルボニル基の保
 護基であるか, Z^1 がアミノ基の保護基であるか, あるいはその両
 20 方であるときは, これらをそれぞれ脱保護して(脱保護工程), 上
 式中の(I')で示される本発明化合物を得る方法である。

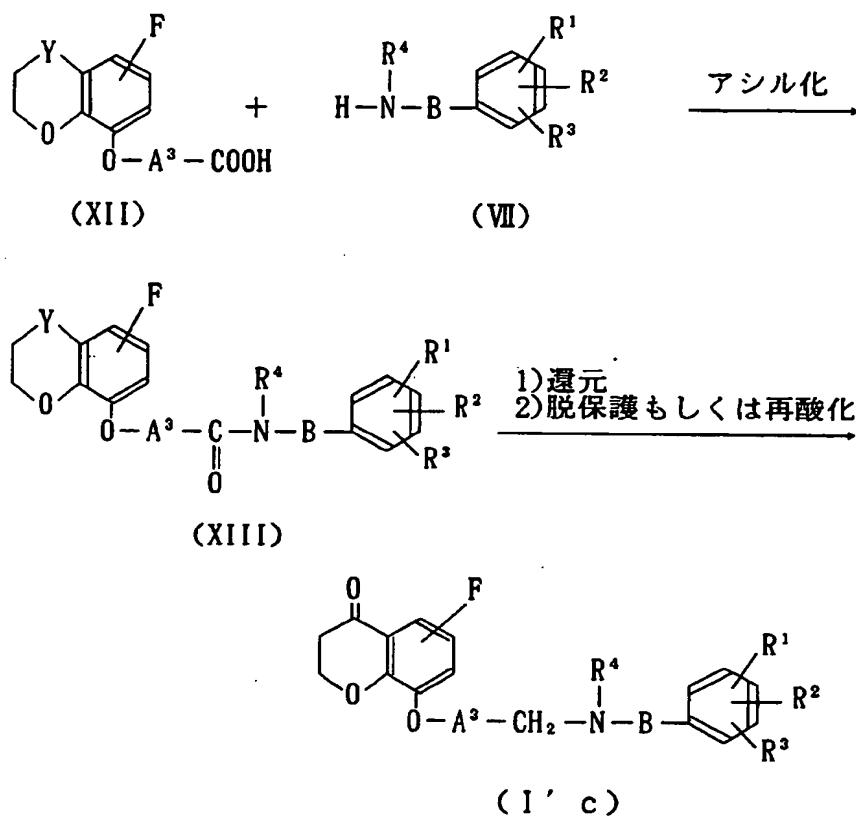
O-アルキル化工程は化合物(X)とその反応対応量ないし過剰
 量の(XI)とを使用し, 反応対応量ないし過剰量の塩基の存在下,
 25 適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下, 好ましくは室温ないし加熱下
 (還流下)に行われる。

溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が適宜用いられ、または水-ジクロロメタン、水-トルエン等の二層系の条件で反応を行ってもよい。

また、この反応に用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、金属アルコキシド類、あるいは水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム等の4級アンモニウム類等があげられる。さらにこれらの塩基とテトラブチルアンモニウム塩などの適当な相間移動触媒を併用してもよい。

本製法における脱保護工程は第一製法で説明した脱保護工程と同様に行うことができる。

なお、化合物(X)中、Yがカルボニル基である化合物である5-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-クロマノン、6-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-クロマノン及び7-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-クロマノンは新規化合物であり、且つ本発明化合物の製造中間体として特に有用である。

第四製法 (1)

20 (式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 B および Y は前記の意味を有し、 A^3 は分枝を有していてもよいメチレン基を表し、ここに基 $A^3 - CH_2 -$ は前記 A に等しい。)

25 本発明化合物(I')中、上式中($I' c$)で示される化合物は、上式中(XII)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体と(VII)で示されるアミン化合物をカップリングさせ(アシル化工程)、次いで生成した酸アミド($XIII$)を還元し(還元工程)、 Y がカルボニル基の保護基である場合はこれを脱保護する(脱保護工程)こと

により得られる。またYがカルボニル基のまま還元工程を行ってもよく、この場合還元工程で生成するヒドロキシメチレン基を再酸化することにより、カルボニル基を持つ本発明化合物に転化することができる。

- 5 アシル化工程は、化合物(XII)またはその反応性誘導体と化合物(VII)とを反応対応量、あるいは一方を過剰量として用い、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、あるいはエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水等、この
- 10 反応に不活性な溶媒中に行われる。反応性誘導体の種類によっては塩基の存在下に反応を行うのが有利な場合があり、そのような塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等が挙げられる。さらにピリジン等液体の塩
- 15 基の場合、その塩基を溶媒として用いてもよい。

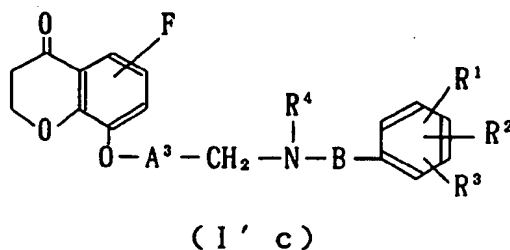
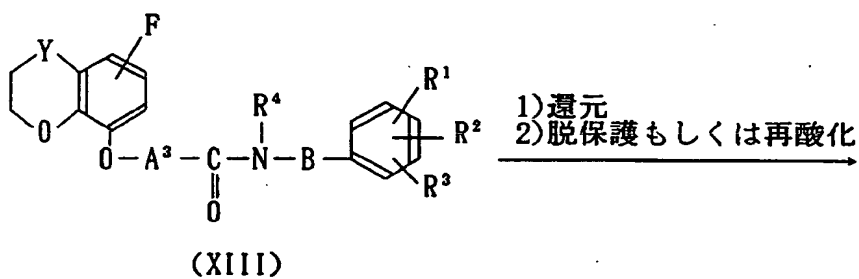
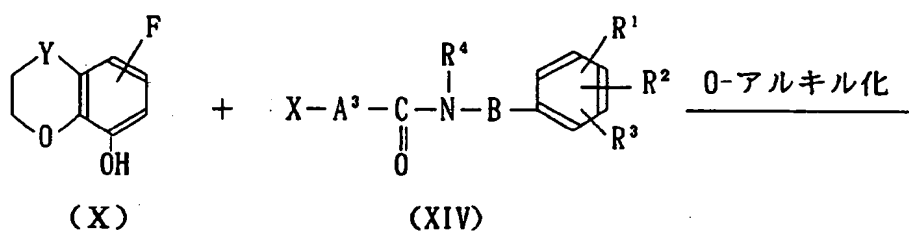
反応温度は反応性誘導体の種類によって異なり、特に限定されない。

- 還元工程はエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、あるいはヘキサン、ベンゼン、トルエン等、反応に不活性な溶媒中
- 20 で、冷却下ないし加熱下、好ましくは0℃ないし加熱下(還流下)に適当な還元剤を用いて行われる。還元剤としてはボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム等が適宜用いられる。

- 脱保護工程は保護基の種類に応じて適宜に方法が採用される。Y
- 25 がジメチルアセタールや1, 3-ジオキサランのようなアセタール系の保護基である場合には酸性での処理により脱保護を行なうこと

ができ、またYがヒドロキシメチレン基の場合や、還元工程でYがヒドロキシメチレン基に還元された場合のカルボニル基への再酸化はクロム酸、二酸化マンガン、DMSO-塩化オキサリル等の酸化剤を用いて行なうことができる。

第四製法(2)

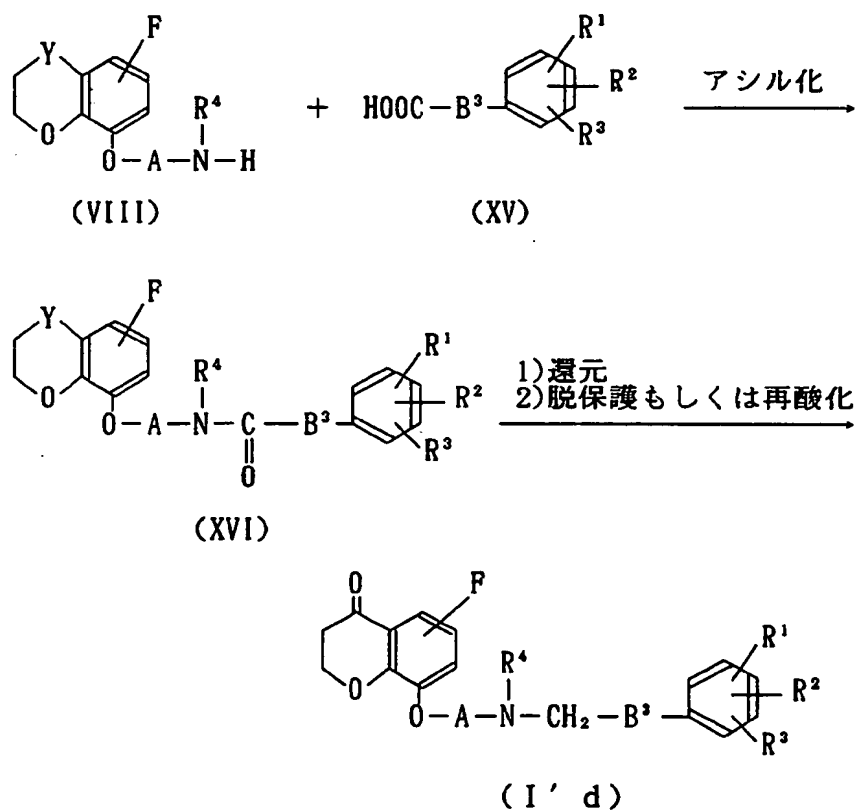


(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、B、X、Y、 A^3 は前記の意味を有する。)

上記(1)で説明した製法のうち、(XIII)で表される酸アミドは上式中(X)および(XIV)で示される化合物を適当な溶媒中で反応させる(O-アルキル化工程)ことによっても得られる。本製法

におけるO-アルキル化工程は第三製法で説明したO-アルキル化工程において (XI) のかわりに (XIV) を用いることにより、これと同様に行うことができる。また (XIII) で表される酸アミドから (I' c) で表される本発明化合物へは上記 (1) と同様にして導くことができる。

第五製法 (1)



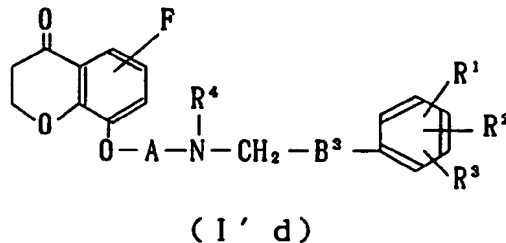
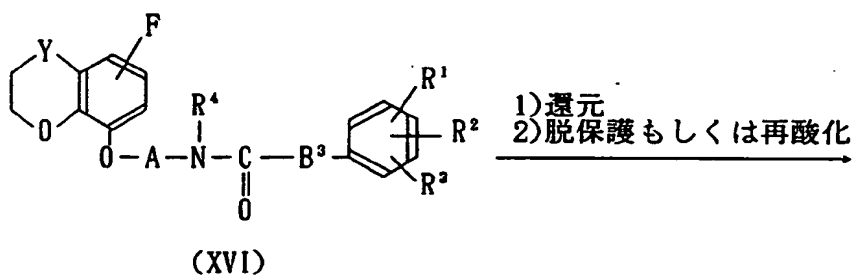
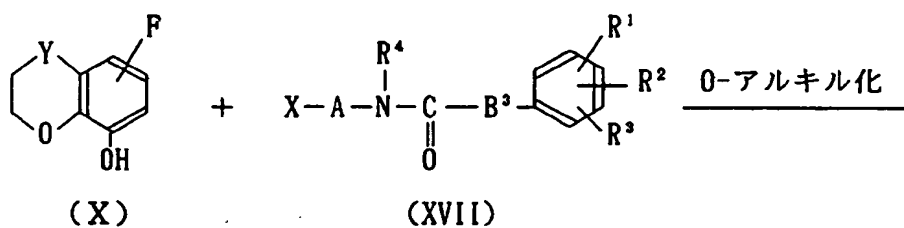
(式中、R¹ ~ R⁴ , AおよびYは前記の意味を有し、B³ はアルキレン基を表し、ここに-CH₂-B³ は前記Bに等しい。)

本発明化合物 (I') 中、上式中 (I' d) で示される化合物は、

上式中 (VIII) で示されるアミン化合物と (XV) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体とをカップリングさせ (アシル化工程)、次いで生成した酸アミド (XVI) を還元し (還元工程)、Y がカルボニル基の保護基である場合はこれを脱保護する (脱保護工程) ことにより得られる。また Y がカルボニル基のまま還元工程を行なってもよく、この場合還元工程で生成するヒドロキシメチレン基を再酸化することにより、カルボニル基を持つ本発明化合物に転化することができる。

本製法におけるアシル化工程、還元工程、脱保護工程およびヒドロキシメチレンからの再酸化は第四製法 (1) と同様に行うことができる。

30

第五製法 (2)

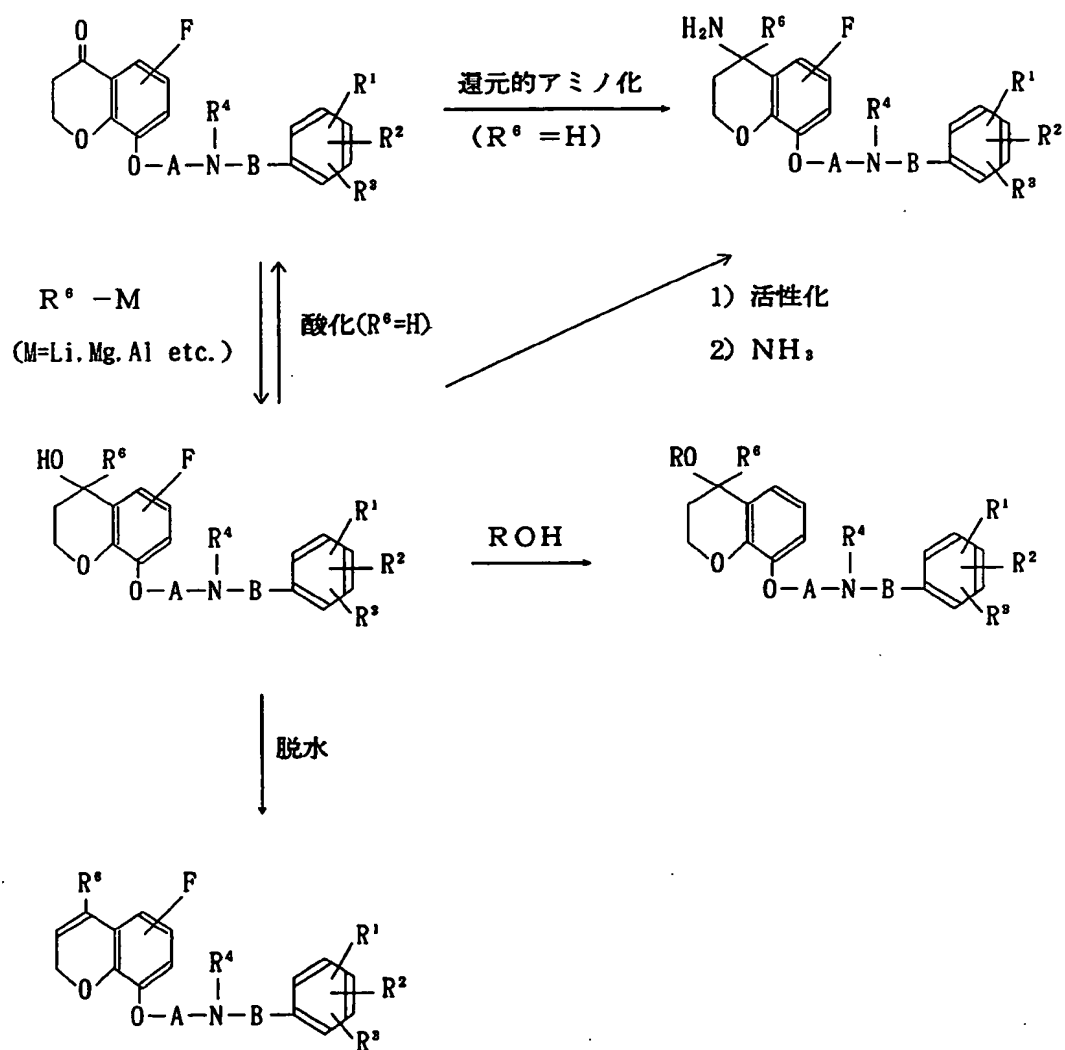
(式中、 $R^1 \sim R^4$, A, X, Y, B^3 は前記の意味を有する。)

20 上記第五製法 (1) で説明した製法のうち、(XVI)で表される酸アミドは上式中 (X) および (XVII) で示される化合物を適当な溶媒中で反応させる (O-アルキル化工程) ことによっても得られる。本製法における各工程は第四製法 (2) と同様に行うことができる。

25 本発明化合物のうち、 R^5 および R^6 が結合する炭素原子と一体となってカルボニル基を形成する化合物 (前記クロマノン型の化合物) 以外の化合物は、適当な原料を選ぶことによって上で説明した

第一～第五製法に準じた方法で合成することもでき、また、第一～第五製法に示すような方法で合成された化合物に対して当業者には自明の通常の反応を応用して合成することもできる。これらの反応の一部を例として図示する。

32



上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

5 単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は5-HT受容体に対して親和性を有し、とりわけ、5-HT受容体のサブタイプである5-HT_{1A}受容体に対して高い
10 親和性を示す。

更に本発明の化合物は薬理試験においてより低い用量で不安寛解作用を示す。このため本発明の化合物は精神神経疾患を初めとする、5-HT神経系が関与する種々の疾患の処置に用いることができる。このような疾患としては例えば不安、緊張およびうつ、精神分裂病
15 などの精神神経疾患、性的機能障害、食餌摂取の障害、睡眠障害、および薬物依存等があげられる。さらにこれらは脳卒中、脳虚血、認識障害、学習・記憶障害、アルツハイマー病、動揺病などの処置のために用いることができる。さらにまた、これらは偏頭痛や高血圧等の循環器系の障害や、胃腸障害などの消化管疾患に対して用い
20 ることができる。

また本発明化合物は、5-HT_{1A}受容体に高い親和性を有していることに対して、アドレナリン α_1 受容体への親和性は極めて低い。そのため本発明化合物は、アドレナリン α_1 受容体への作用に起因する起立性低血圧等の副作用を示さないことが期待される。

25 以下に本発明化合物の5-HT_{1A}受容体及びアドレナリン α_1 受容体に対する親和性、並びに不安寛解作用について、実験例を掲記

して説明する。

(1) 5-HT_{1A}受容体及びアドレナリン α_1 受容体に対する親和性試験

(実験方法)

- 5 5-HT_{1A}受容体に対する親和性は、Peroutkaの方法 [J. Neurochem. 47, 529(1986)] に従い、ラット海馬の標本を用いてトリチウム標識した8-OH-DPATの置換を測定することにより求め、K_i値として表した。

- 10 α_1 受容体に対する親和性は、Greengrassらの方法 [Eur. J. Pharmacol. 55, 323(1979)] に従い、ラット大脳皮質の標本を用いてトリチウム標識したプラゾシン (Prazosin) の置換を測定することにより求め、K_i値として表した。

(結果)

- 15 本発明化合物および対照化合物について5-HT_{1A}受容体およびアドレナリン α_1 受容体への親和性を調べ、その比を求め下記表Aに示した。

その結果、本発明化合物は5-HT_{1A}受容体に対し高い親和性を示すことに比して、アドレナリン α_1 受容体への親和性は極めて低いことが知見された。

表 A

被 験 化 合 物	受容体親和性 (K_i : 単位ナノモル)		比 ($\alpha_1/5\text{-HT}_{1A}$)
	5-HT _{1A}	α_1	
本発明化合物(実施例1)	3.07	203	66.1
本発明化合物(実施例2)	3.13	250	79.9
本発明化合物(実施例42)	0.159	8.31	52.3
対照化合物1	5.77	150	26.0
対照化合物2	0.674	8.27	12.3

対照化合物1：特開平5-125024号公報の実施例12記載の化合物

対照化合物2：特開平5-125024号公報の実施例2記載の化合物

15 (2) 不安緩解作用試験

(実験方法)

本発明化合物の不安緩解作用を、ラットにおける社会的相互作用を指標として調べた [J. Neurosci. Methods., 2, 219(1980)]。不安緩解作用は社会的相互作用時間の増加として示される。あらかじめ数日間ハンドリングを行った雄性ウイスターラットに薬物を腹腔内投与し、30分後、2匹を一組として試験用のケージに入れ、10分間観察した。その間、ラットが臭い嗅ぎ行動、追従行動、毛づくろい行動などの能動的な社会的相互作用を行った時間を測定した。10分間のうちの社会的相互作用の秒数の合計を求め、薬物非投与群と比較した。化合物の評価は対照群に対する社会的相互作用時間の有意な増加が認められる、最も少ない投与量(最小有効用量)

を比較することにより行なった。

(結果)

本発明化合物および対照として前記の対照化合物1、前記のブスピロン、さらに抗不安薬として現在広く用いられているジアゼパムについて、腹腔内投与における社会的相互作用試験の最小有効用量 (MED) を調べ下記表Bに示した。この結果、本発明化合物は対照化合物と比較して、低い用量で有意な社会的相互作用時間の増加を示し、不安緩解作用が強力であることが知見された。

表 B

ラット社会的相互作用試験	
被験化合物	最小有効用量 (mg/kg ip)
本発明化合物 (実施例1)	0.01
本発明化合物 (実施例2)	0.001
本発明化合物 (実施例42)	0.01
対照化合物1	0.3
ブスピロン (対照化合物)	0.03
ジアゼパム (対照化合物)	0.5

上記実験結果により知見された本発明化合物の不安緩解作用は、5-HT_{1A}受容体に対する選択的親和性に基づくものである。本発明化合物の中には5-HT_{1A}受容体に対し、作動薬 (アゴニスト) として作用するものもあれば、拮抗薬 (アンタゴニスト) として作用するものもあることが確認されている。

一般式 (I) で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製薬組成物は、通常製剤化に用いられる担

体や賦形剤、その他添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01～300mg、好ましくは0.1～100mg程度であり、これを一回で、あるいは2～4回に分けて投与する。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

以下に本発明化合物を有効成分として含有してなる経口剤の処方例を掲記する。

経口剤の処方例 (1.5 mg錠)

組 成	
実施例1の化合物	1.5 mg
乳 糖	75.9
コンスターチ	19.3
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	0.3
合 計	100 mg

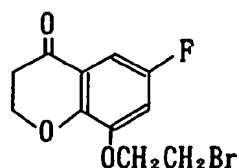
- 10 実施例1の化合物10.5g、乳糖531.3gをポリエチレン袋中で混合した。この混合物をサンプルミル（ホソカワミクロン製）で混合粉碎した。混合粉碎物541.8gとコンスターチ135.1gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）中で均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液
- 15 210gを噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これにステアリン酸マグネシウム2.1gを加えDC（Double Cone）形混合機で混合後、ロータリー打錠機（畑鉄工所）で $\phi 6.5$ mm \times 7.8Rの臼杵を使用して1錠当り100mgの錠剤とした。

20 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。更に、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

- 25 なお、当然の如く、本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限られるものではなく、前記一般式（I）に示される化合物及びそれらの製薬学的に許容可能な塩の全てを包含するものである。

参考例 1 (1)

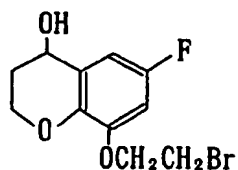


6-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-クロマノン 1.30 g,
 1, 2-ジブロモエタン 12.3 ml をジメチルホルムアミド 30
 ml に溶解し, 炭酸カリウム 1.47 g および臭化テトラブチルア
 ンモニウム 0.23 g を加え, 100℃ で一夜攪拌した。溶媒を留
 去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサ
 ン-酢酸エチル (4:1) の混合溶媒で溶出後、溶媒を留去すること
 により, 白色固体として 8-(2-ブロモエトキシ)-6-フルオ
 ロ-4-クロマノン 1.32 g を得た。

質量分析値 (EI, m/z) : 288 (M^+), 290 ($M^+ + 2$)
 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.83 (2H, t, C3-H₂), 3.68 (2H, t,
 CH₂Br), 4.34 (2H, t, OCH₂CH₂Br),
 4.60 (2H, t, C2-H₂), 6.84 (1H, dd),
 7.19 (1H, dd)

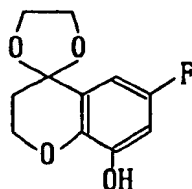
参考例 1 (2)



上記参考例 1 (1) で得た 8-(2-ブロモエトキシ)-6-フルオロ-4-クロマノン 1.32 g をメタノール 180 ml に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0.17 g を加えた。室温で 1 時間攪拌後溶媒を留去し、残渣に水を加えて得られる固体を濾取し、8-(2-ブロモエトキシ)-6-フルオロ-4-クロマノール 1.35 g を得た。

質量分析値 (EI, m/z) : 290 (M^+), 292 ($M^+ + 2$)
 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$ - CD_3OD , TMS 内部標準)
 δ : 2.0-2.3 (2H, m, C3- H_2), 3.65 (2H, t, CH_2Br), 4.30 (4H, t like m, $OCH_2 \times 2$), 4.71 (1H, t, C4-H), 6.60 (1H, dd), 6.73 (1H, dd)

参考例 2 (1)



6-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-クロマノン 1.82 g, エチレングリコール 1.24 g, オルトギ酸エチル 2.96 g をベンゼン 50 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物 0.57 g を加え、45 分加熱還流した。冷後反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-ヘキサン (3:1) の混合溶媒で溶出後、溶媒を留去することにより、6-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-ク

42

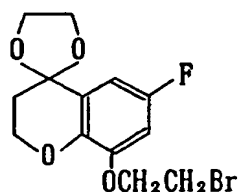
ロマノン エチレンアセタールの白色結晶 1.48 g を得た。

質量分析値 (EI, m/z) : 226 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

5 δ : 2.15 (2H, t like m, $C3-H_2$), 4.0
 - 4.3 (4H, m, OCH_2CH_2O), 4.40 (2H,
 t, $C2-H_2$), 6.57 (1H, s), 6.67 (1H,
 s)

参考例 2 (2)



15 上記参考例 2 (1) で得た 6-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-
 クロマノン エチレンアセタール 1.22 g に 1, 2-ジブromoエ
 タン 10 ml, 3 規定水酸化ナトリウム水溶液 10.8 ml および
 硫酸水素テトラブチルアンモニウム (TBAHS) 0.18 g を加
 え, 70°C で 2.5 時間攪拌した。反応後有機層を分離し, 水層を
 ジクロロメタンで抽出して有機層と合わせ, 水で洗った後無水硫酸
 20 マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去した。残渣をメタノールで再結
 晶し, 8-(2-ブromoエトキシ)-6-フルオロ-4-クロマノ
 ン エチレンアセタール 1.53 g を得た。

質量分析値 (EI, m/z) : 332 (M^+), 334 ($M^+ + 2$)

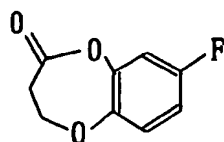
核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

25 δ : 2.13 (2H, t like m, $C3-H_2$), 3.57
 (2H, t like m, CH_2Br), 4.0-4.3

43

(4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.29 (2H, t
like m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 4.40 (2H, t,
 C2-H_2), 6.62 (1H, dd), 6.76 (1H,
dd)

5 参考例3 (1)



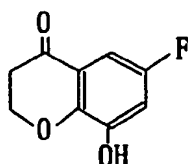
- 10 6-フルオロ-4-クロマノン 5.0gをトルエン60mlに
溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸9.3ml、 α -クロロ過安息
香酸(85%純度)10.35gを徐々に加えた。5℃で一夜攪拌
後析出した結晶を濾別し、冷却下、濾液に10%亜硫酸水素ナトリ
ウム水溶液300mlを滴下した。再び析出した結晶を濾別し、濾
15 液を分液した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩
水で順次洗い、乾燥後溶媒を留去した。得られる残渣をメタノール
で再結晶し、8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベン
ゾジオキセピン-2-オン 4.0gを得た。

質量分析値 (EI, m/z) : 182 (M^+)

- 20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 2.89 (2H, t, C3-H_2), 4.54 (2H, t,
 C4-H_2), 6.8-7.0 (2H, m), 7.12 (1H,
dd)

参考例 3 (2)



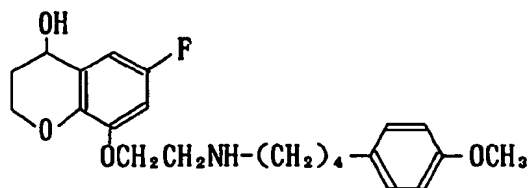
塩化アルミニウム 7.32 g を 1,2-ジクロロエタン 50 ml に懸濁し、氷冷下、8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-2-オン 4.0 g の 1,2-ジクロロエタン溶液 20 ml を滴下した。室温で 60 時間攪拌後反応液を
 10 500 g の氷水に注加し、析出する結晶を濾取した。結晶を減圧下で乾燥した後、沸騰したメタノールに懸濁させて洗い、冷後濾取して、6-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-クロマノン 3.0 g を得た。

質量分析値 (EI, m/z) : 182 (M^+)

15 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.80 (2H, t, C3-H₂), 4.54 (2H, t, C2-H₂), 6.8-6.9 (2H, m),
 10.12 (1H, s, OH)

実施例 1 (1)



8-(2-ブロモエトキシ)-6-フルオロ-4-クロマノール
 (参考例 1 の化合物) 0.58 g, 4-(4-メトキシフェニル)

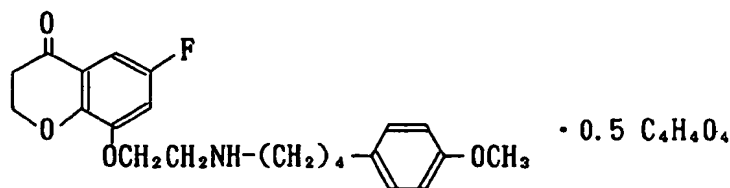
ブチルアミン 0.36 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.14 g を加え、50℃で12時間、ついで室温で3日間攪拌した。溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1) の混合溶媒で溶出、溶媒を留去することにより、6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノール 0.35 g を得た。

質量分析値 (FAB, m/z): 390 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

10 δ : 1.5-1.8 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$)
 1.9-2.2 (2H, m, C3-H₂), 2.5-2.8 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$), 3.06 (2H, t, OCH_2CH_2N), 3.78 (3H, s, OCH_3),
 4.05 (2H, t, OCH_2CH_2N), 4.31 (2H, t, C2-H₂), 4.73 (1H, t, C4-H),
 15 6.58 (1H, dd), 6.67 (1H, dd), 6.81 (2H, d), 7.09 (2H, d)

実施例 1 (2)



上記実施例 1 (1) で得た 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノール 0.35 g をジクロロメタン 10 ml に溶解し、二酸化マンガン

7 gを加え、室温で一夜激しく攪拌した。不溶の固体を濾別し、溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1)の混合溶媒で溶出することにより、目的の6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノン0.29 gを得た。これをメタノール中フマル酸42 mgで処理し、析出した結晶をアセトニトリルで洗浄して6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノンヘミフマレート0.29 gを得た。

10 融点 133-136°C

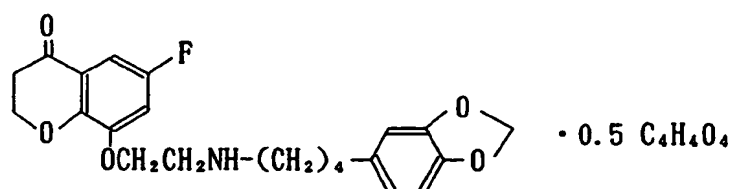
核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.5-1.7 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar)
 2.52 (2H, t, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar), 2.74
 (2H, t, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar), 2.80 (2H,
 15 t, COCH₂), 3.04 (2H, t, OCH₂CH₂N),
 3.71 (3H, s, OCH₃), 4.16 (2H, t,
 OCH₂CH₂N), 4.53 (2H, t, COCH₂CH₂O),
 6.45 (1H, s), 6.83 (2H, d), 7.01
 (1H, dd), 7.10 (2H, d), 7.25 (1H,
 20 dd)

元素分析値 (C₂₂H₂₆NO₄F・0.5C₄H₄O₄として)

	C	H	N	F
理論値(%)	64.71	6.34	3.14	4.26
実験値(%)	64.64	6.30	3.21	4.10

実施例 2



8-(2-ブromoエトキシ)-6-フルオロ-4-クロマノン
 エチレンアセタール(参考例2の化合物)400mg, 4-(1,
 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミン700mgをア
 セトニトリル20mlに溶解し, 炭酸カリウム500mgを加え,
 3時間加熱還流した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール(99:1)の
 混合溶媒で溶出することにより, 淡黄色固体425mgを得た。次
 にこの固体をテトラヒドロフラン50mlに溶解し, 1規定塩酸
 10mlを加え, 室温で3時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液
 を加えて中和し, エーテルで抽出した。乾燥後溶媒を留去して目的
 の8-[2-[4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブ
 チルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン420m
 gを得た。これをアセトニトリル中フマル酸で処理して得られる結
 晶を濾取し, アセトニトリルで再結晶することにより, 8-[2-
 [4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]
 エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン ヘミフマレート32
 7mgを得た。

融点 135.5-136.5℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.4-1.6(4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar)

2. 51 (2H, t, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar)
 2. 70 (2H, t, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar)
 2. 80 (2H, t, COCH₂), 3. 00 (2H, t,
 OCH₂CH₂N), 4. 13 (2H, t, OCH₂CH₂N),
 5 4. 53 (2H, t, COCH₂CH₂O), 5. 95 (2H,
 s, OCH₂O), 6. 47 (1H, s), 6. 63 (1H,
 dd), 6. 7-6. 8 (2H, m), 7. 01 (1H, dd),
 7. 24 (1H, dd)

元素分析値 (C₂₂H₂₄NO₅F・0.5C₄H₄O₄として)

	C	H	N	F
理論値(%)	62.74	5.70	3.05	4.13
実験値(%)	62.71	5.70	2.98	4.10

次に、実施例2と同様の操作により、実施例3～21及び実施例
 27～30の各化合物を合成し、理化学的性状とともに表1～5に
 示した。また、これら実施例で示した特定の化合物以外に、本発明
 15の別の化合物(実施例22～26)を下記に示す。これらの化合物
 は、上記した製造法、実施例に記載の工程及び当業者に公知のそれ
 らの変法を用いて製造することができる。

20 実施例22 ; 6-フルオロ-8-[2-[N-プロピル-3-(4-
 -メチルフェニル)プロピルアミノ]エトキシ]-4-
 -クロマノン

実施例23 ; 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェ
 ニル)ブチルアミノ]プロポキシ]-4-クロマノン

25 実施例24 ; 6-フルオロ-8-[2-(4-メトキシ- α -メチ
 ルフェネチルアミノ)エトキシ]-4-クロマノン

実施例25 ; 5-フルオロ-8-[2-[4-(1,3-ベンゾジ

オキソール-5-イル) ブチルアミノ] エトキシ] -
4-クロマノン

実施例 26 ; 6-フルオロ-8-[2-[N-メチル-4-(4-
アセトキシフェニル) ブチルアミノ] エトキシ] -4
-クロマノン .

表 1

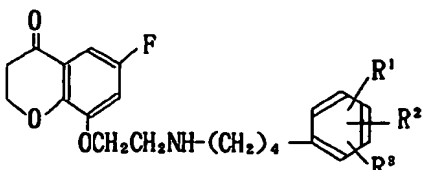
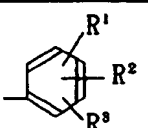
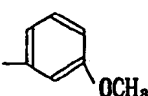
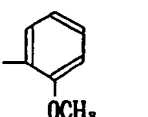
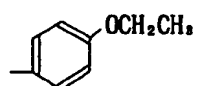
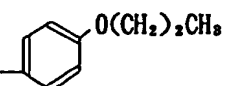
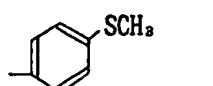
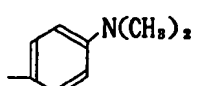
			
実施例 番 号		塩	理 化 学 的 性 状
3		フマル酸	融点 145 ~146 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₄ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 0.5H ₂ Oとして) 理論値(%) C 63.43 H 6.43 N 3.08 F 4.18 実験値(%) 63.70 6.53 2.89 3.84
4		フマル酸	融点 151 ~152 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₄ F · C ₄ H ₄ O ₄ として) 理論値(%) C 62.02 H 6.01 N 2.78 F 3.77 実験値(%) 62.02 6.00 2.78 3.70
5		フマル酸	融点 136 ~137 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₄ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ として) 理論値(%) C 65.35 H 6.58 N 3.05 F 4.13 実験値(%) 65.09 6.49 3.04 4.07
6		フマル酸	融点 143 ~144 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₄ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 0.5H ₂ Oとして) 理論値(%) C 64.72 H 6.89 N 2.90 F 3.94 実験値(%) 64.42 6.59 2.81 3.74
7		フマル酸	融点 145 ~146 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₄ FS · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 0.2H ₂ Oとして) 理論値(%) C 61.97 H 6.15 N 3.01 F 4.08 S 6.89 実験値(%) 61.88 6.07 3.06 4.15 7.00
8		塩酸	融点 172 ~173 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ F · 2HClとして) 理論値(%) C 58.35 H 6.60 N 5.92 Cl 14.98 F 4.01 実験値(%) 58.20 6.64 6.11 15.00 3.75

表 2

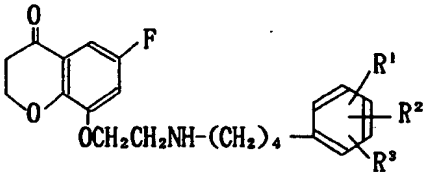
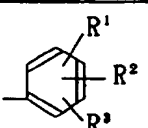
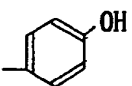
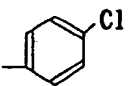
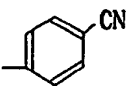
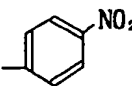
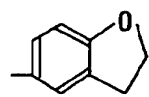
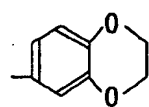
<div></div>																					
実施例 番 号	<div></div>	塩	理 化 学 的 性 状																		
9	<div></div>	塩酸	融点 123 ~125 °C 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₄ NO ₄ F · HClとして) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>61.54</td><td>6.15</td><td>3.42</td><td>8.65</td><td>4.64</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>61.43</td><td>6.13</td><td>3.39</td><td>8.76</td><td>4.55</td></tr></table>		C	H	N	Cl	F	理論値(%)	61.54	6.15	3.42	8.65	4.64	実験値(%)	61.43	6.13	3.39	8.76	4.55
	C	H	N	Cl	F																
理論値(%)	61.54	6.15	3.42	8.65	4.64																
実験値(%)	61.43	6.13	3.39	8.76	4.55																
10	<div></div>	フマル酸	融点 142 ~143 °C 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₄ NO ₃ ClF · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 0.5H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>60.20</td><td>5.71</td><td>3.05</td><td>7.73</td><td>4.14</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>60.16</td><td>5.47</td><td>2.97</td><td>7.21</td><td>3.86</td></tr></table>		C	H	N	Cl	F	理論値(%)	60.20	5.71	3.05	7.73	4.14	実験値(%)	60.16	5.47	2.97	7.21	3.86
	C	H	N	Cl	F																
理論値(%)	60.20	5.71	3.05	7.73	4.14																
実験値(%)	60.16	5.47	2.97	7.21	3.86																
11	<div></div>	フマル酸	融点 169 ~170 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₃ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>65.44</td><td>5.72</td><td>6.36</td><td>4.31</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>65.25</td><td>5.72</td><td>6.41</td><td>4.27</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	65.44	5.72	6.36	4.31	実験値(%)	65.25	5.72	6.41	4.27			
	C	H	N	F																	
理論値(%)	65.44	5.72	6.36	4.31																	
実験値(%)	65.25	5.72	6.41	4.27																	
12	<div></div>	フマル酸	融点 140 ~141 °C 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₅ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>60.00</td><td>5.47</td><td>6.08</td><td>4.13</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>59.84</td><td>5.54</td><td>6.02</td><td>3.92</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	60.00	5.47	6.08	4.13	実験値(%)	59.84	5.54	6.02	3.92			
	C	H	N	F																	
理論値(%)	60.00	5.47	6.08	4.13																	
実験値(%)	59.84	5.54	6.02	3.92																	
13	<div></div>	フマル酸	融点 148 ~149 °C 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₉ NO ₄ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>65.63</td><td>6.17</td><td>3.06</td><td>4.15</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>65.55</td><td>6.16</td><td>3.17</td><td>4.02</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	65.63	6.17	3.06	4.15	実験値(%)	65.55	6.16	3.17	4.02			
	C	H	N	F																	
理論値(%)	65.63	6.17	3.06	4.15																	
実験値(%)	65.55	6.16	3.17	4.02																	
14	<div></div>	フマル酸	融点 187 ~188 °C 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₉ NO ₅ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 0.5H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>62.23</td><td>6.06</td><td>2.90</td><td>3.94</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>62.27</td><td>5.82</td><td>2.92</td><td>4.02</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	62.23	6.06	2.90	3.94	実験値(%)	62.27	5.82	2.92	4.02			
	C	H	N	F																	
理論値(%)	62.23	6.06	2.90	3.94																	
実験値(%)	62.27	5.82	2.92	4.02																	

表 3

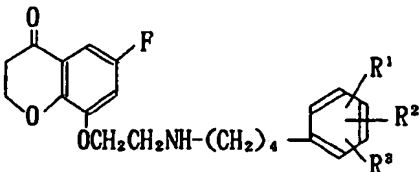
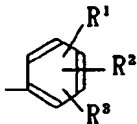

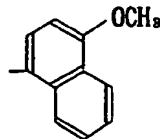
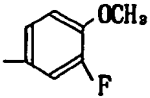
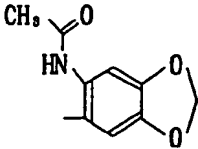
<div></div>																		
実施例 番 号	<div></div>	塩	理 化 学 的 性 状															
15	<div></div>	フマル酸	融点 139 ~140 °C 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₀ NO ₄ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 0.5H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>64.72</td><td>6.89</td><td>2.90</td><td>3.94</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>64.41</td><td>6.94</td><td>2.80</td><td>3.62</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	64.72	6.89	2.90	3.94	実験値(%)	64.41	6.94	2.80	3.62
	C	H	N	F														
理論値(%)	64.72	6.89	2.90	3.94														
実験値(%)	64.41	6.94	2.80	3.62														
16	<div></div>	フマル酸	融点 157.5~158.5 °C 元素分析値 (C ₂₈ H ₂₀ NO ₄ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 0.2H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>67.38</td><td>6.14</td><td>2.81</td><td>3.81</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>67.12</td><td>6.31</td><td>2.64</td><td>3.57</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	67.38	6.14	2.81	3.81	実験値(%)	67.12	6.31	2.64	3.57
	C	H	N	F														
理論値(%)	67.38	6.14	2.81	3.81														
実験値(%)	67.12	6.31	2.64	3.57														
17	<div></div>	フマル酸	融点 119 ~120 °C 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₀ NO ₄ F ₂ · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>62.20</td><td>5.87</td><td>3.02</td><td>8.20</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>62.11</td><td>5.87</td><td>3.05</td><td>8.21</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	62.20	5.87	3.02	8.20	実験値(%)	62.11	5.87	3.05	8.21
	C	H	N	F														
理論値(%)	62.20	5.87	3.02	8.20														
実験値(%)	62.11	5.87	3.05	8.21														
18	<div></div>	フマル酸	融点 88 ~90°C 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₈ F · 0.5C ₄ H ₄ O ₄ · 2H ₂ Oとして) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>56.52</td><td>6.02</td><td>5.07</td><td>3.44</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>56.64</td><td>6.01</td><td>5.02</td><td>3.43</td></tr></table>		C	H	N	F	理論値(%)	56.52	6.02	5.07	3.44	実験値(%)	56.64	6.01	5.02	3.43
	C	H	N	F														
理論値(%)	56.52	6.02	5.07	3.44														
実験値(%)	56.64	6.01	5.02	3.43														

表 4

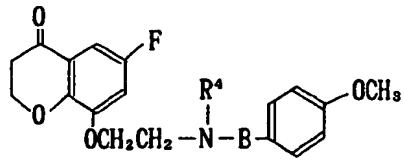
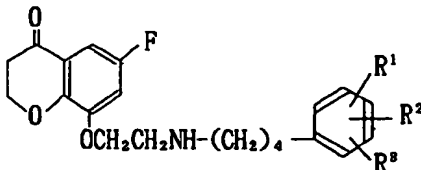
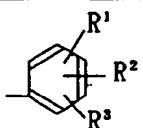
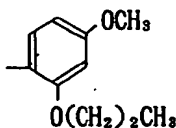
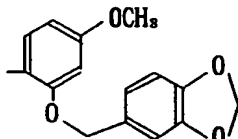
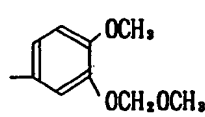
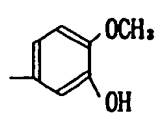
																							
実施例 番 号	$\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -N-B- \end{array}$	塩	理 化 学 的 性 状																				
19	$\begin{array}{c} H \\ \\ -N-CH_2CH_2- \end{array}$	フマル酸	融点 177 ~178 °C 元素分析値 (C ₂₀ H ₂₂ NO ₄ F・0.5C ₄ H ₄ O ₄ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>63.30</td><td>5.80</td><td>3.36</td><td>4.55</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>63.29</td><td>5.75</td><td>3.36</td><td>4.42</td></tr></table>				C	H	N	F	理論値(%)	63.30	5.80	3.36	4.55	実験値(%)	63.29	5.75	3.36	4.42			
	C	H	N	F																			
理論値(%)	63.30	5.80	3.36	4.55																			
実験値(%)	63.29	5.75	3.36	4.42																			
20	$\begin{array}{c} H \qquad CH_3 \\ \qquad \\ -N-(CH_2)_3-C- \\ \\ CH_3 \end{array}$	フマル酸	融点 141 ~142 °C 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₆ NO ₄ F・C ₄ H ₄ O ₄ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>63.27</td><td>6.45</td><td>2.63</td><td>3.57</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>63.23</td><td>6.39</td><td>2.73</td><td>3.51</td></tr></table>				C	H	N	F	理論値(%)	63.27	6.45	2.63	3.57	実験値(%)	63.23	6.39	2.73	3.51			
	C	H	N	F																			
理論値(%)	63.27	6.45	2.63	3.57																			
実験値(%)	63.23	6.39	2.73	3.51																			
21	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -N-(CH_2)_4- \end{array}$	塩酸	融点 126 ~128 °C 元素分析値 (C ₂₈ H ₂₈ NO ₄ F・HClとして) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>63.08</td><td>6.67</td><td>3.20</td><td>8.10</td><td>4.34</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>62.76</td><td>6.65</td><td>3.21</td><td>8.11</td><td>4.29</td></tr></table>				C	H	N	Cl	F	理論値(%)	63.08	6.67	3.20	8.10	4.34	実験値(%)	62.76	6.65	3.21	8.11	4.29
	C	H	N	Cl	F																		
理論値(%)	63.08	6.67	3.20	8.10	4.34																		
実験値(%)	62.76	6.65	3.21	8.11	4.29																		

表 5

<div></div>																						
実施例 番 号	<div></div>	塩	理 化 学 的 性 状																			
27	<div></div>	フマル酸	<div>融点 109 ~111 °C</div> <div>元素分析値</div> <div>(C₂₅H₂₂NO₅F · C₄H₄O₄ · H₂Oとして)</div> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>60.09</td><td>6.61</td><td>2.42</td><td>3.28</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>60.20</td><td>6.67</td><td>2.44</td><td>3.07</td></tr></table>			C	H	N	F	理論値(%)	60.09	6.61	2.42	3.28	実験値(%)	60.20	6.67	2.44	3.07			
	C	H	N	F																		
理論値(%)	60.09	6.61	2.42	3.28																		
実験値(%)	60.20	6.67	2.44	3.07																		
28	<div></div>	フマル酸	<div>融点 139~140 °C</div> <div>元素分析値</div> <div>(C₃₀H₂₂NO₇F · C₄H₄O₄として)</div> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>62.48</td><td>5.55</td><td>2.14</td><td>2.91</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>62.28</td><td>5.60</td><td>2.16</td><td>2.85</td></tr></table>			C	H	N	F	理論値(%)	62.48	5.55	2.14	2.91	実験値(%)	62.28	5.60	2.16	2.85			
	C	H	N	F																		
理論値(%)	62.48	5.55	2.14	2.91																		
実験値(%)	62.28	5.60	2.16	2.85																		
29	<div></div>	塩酸	<div>融点 116 ~117 °C</div> <div>元素分析値</div> <div>(C₂₄H₂₀NO₅F · HCl · 0.5H₂Oとして)</div> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>58.47</td><td>6.54</td><td>2.84</td><td>7.19</td><td>3.85</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>58.87</td><td>6.32</td><td>2.91</td><td>7.97</td><td>3.83</td></tr></table>			C	H	N	Cl	F	理論値(%)	58.47	6.54	2.84	7.19	3.85	実験値(%)	58.87	6.32	2.91	7.97	3.83
	C	H	N	Cl	F																	
理論値(%)	58.47	6.54	2.84	7.19	3.85																	
実験値(%)	58.87	6.32	2.91	7.97	3.83																	
30	<div></div>	フマル酸	<div>融点 167 ~168 °C</div> <div>元素分析値</div> <div>(C₂₄H₂₀NO₅F · 0.5C₄H₄O₄として)</div> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>F</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>62.46</td><td>6.12</td><td>3.04</td><td>4.12</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>62.27</td><td>6.16</td><td>2.93</td><td>3.98</td></tr></table>			C	H	N	F	理論値(%)	62.46	6.12	3.04	4.12	実験値(%)	62.27	6.16	2.93	3.98			
	C	H	N	F																		
理論値(%)	62.46	6.12	3.04	4.12																		
実験値(%)	62.27	6.16	2.93	3.98																		

実施例 31

8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン(実施例2の化合物) 300mg、ベンジルブロミド0.12mlをアセト
 5 ニトリル20mlに溶解し、炭酸カリウム100mgを加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1)の混合溶媒で溶出することにより、8-[2-[N-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチル]-N-ベンジルアミノ]エトキシ]
 10 -6-フルオロ-4-クロマノン 310mgを得た。これをアセトニトリル中シュウ酸で処理して得られる結晶を濾取し、アセトニトリルで再結晶することにより、8-[2-[N-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチル]-N-ベンジルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン オキサレート 120
 15 mgを得た。

融点 167-168℃

元素分析値 (C₂₉H₃₀NO₅F・C₂H₂O₄として)

	C	H	N	F
理論値(%)	64.02	5.55	2.41	3.27
20 実験値(%)	63.93	5.52	2.39	3.27

実施例 32

実施例31のベンジルブロミドに代えてn-プロピルヨードを用いることにより、8-[2-[N-[4-(1,3-ベンゾジオ
 25 キソール-5-イル)ブチル]-N-プロピルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン オキサレートを得た。

融点 148-149°C

元素分析値 ($C_{26}H_{30}NO_5F \cdot C_2H_2O_4$ として)

	C	H	N	F
理論値(%)	60.78	6.05	2.63	3.56
5 実験値(%)	60.55	5.94	2.62	3.24

実施例 33

8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン ヘミフ
 10 マレート (実施例2の化合物) 500mgをジクロロメタンに懸濁し、水酸化ナトリウムで中和後有機層をとり、乾燥、溶媒留去して遊離塩基とした。これをアセトニトリルに溶解し、4規定塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて塩酸塩とし、アセトニトリルより再結晶して、8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン 塩酸
 15 塩 370mgを得た。

融点 154-155°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

20 δ : 1.5-1.7 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),
 2.53 (2H, t, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),
 2.82 (2H, t, $COCH_2$), 3.02 (2H, t, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$), 3.33 (2H, t, OCH_2CH_2N), 4.40 (2H, t, OCH_2CH_2N),
 4.56 (2H, t, $COCH_2CH_2O$), 5.96 (2H,
 25 s, OCH_2O), 6.67 (1H, dd), 6.8-
 6.85 (2H, m), 7.06 (1H, dd), 7.35

(1H, dd)

元素分析値 (C₂₂H₂₄NO₅F · HClとして)

	C	H	N	Cl	F
理論値(%)	60.34	5.75	3.20	8.10	4.34
5 実験値(%)	60.00	5.65	3.23	7.96	4.27

実施例 34

実施例33の 8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール
 5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロ
 10 マノン ヘミフマレートの代わりに 6-フルオロ-8-[2-
 [4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-
 クロマノン ヘミフマレート(実施例1の化合物)を用いること
 により、6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)
 ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノン 塩酸塩を得た。

15 融点 165-168℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.5-1.7 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar),
 2.53 (2H, t, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar),
 2.82 (2H, t, COCH₂), 3.02 (2H, t,
 20 CH₂CH₂CH₂CH₂Ar), 3.33 (2H, t,
 OCH₂CH₂N), 3.72 (3H, s, OCH₃),
 4.39 (2H, t, OCH₂CH₂N), 4.55 (2H,
 t, COCH₂CH₂O), 6.84 (2H, d), 7.06
 (1H, dd), 7.13 (2H, d), 7.34 (1H,
 25 dd)

元素分析値 (C₂₂H₂₆NO₄F · HClとして)

	C	H	N	Cl	F
理論値(%)	62.33	6.42	3.30	8.36	4.48
実験値(%)	62.04	6.30	3.23	8.34	4.44

5 実施例 35

6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノール(実施例1(1)の化合物)

170mg、フマル酸24mgをメタノールに溶解し、溶媒を留去した。残渣の固体をエタノール-エーテルの混合溶媒より結晶化させ、6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノール ヘミフマレート 136mgを得た。

融点 139-141℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

15 δ : 1.5-1.6 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar),
 1.8-2.0 (2H, m, CH(OH)CH₂CH₂O),
 2.51 (2H, t, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar),
 2.74 (2H, t, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar),
 3.01 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.71 (3H,
 20 s, OCH₃), 4.07 (2H, t, OCH₂CH₂N),
 4.14 (2H, t, CH(OH)CH₂CH₂O), 4.57
 (1H, t, CH(OH)), 6.45 (1H, s), 6.70
 (1H, dd), 6.80 (1H, dd), 6.83 (2H,
 d), 7.10 (2H, d)

元素分析値 ($C_{22}H_{23}NO_4F \cdot 0.5C_4H_4O_4$ として)

	C	H	N	F
理論値(%)	64.42	6.76	3.13	4.25
実験値(%)	64.29	6.78	3.14	4.28

5

実施例 36

エタノール 5 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合溶媒に
 8-[2-[4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン 2.62
 10 g を溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 247 mg を加えた。
 室温で 2 時間攪拌後、反応液に氷冷した塩化アンモニウム水溶液を
 加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去し、残渣
 をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-
 アンモニア水 (20:1:0.1) の混合溶媒で溶出すること
 15 により、8-[2-[4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノール
 1.90 g を得た。これをアセトン 60 ml に溶解し、フマル酸
 262 mg を加え、加熱溶解後徐々に冷却して析出する結晶を濾取
 し、8-[2-[4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノール
 20 ヘミフマレート 1.78 g を得た。

融点 135-137°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 1.5-1.6 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),
 25 1.8-2.0 (2H, m, $CH(OH)CH_2CH_2O$),
 2.50 (2H, t, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),

60

2. 76 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),
 3. 02 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4. 09 (2H,
 t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4. 15 (2H, t,
 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4. 57 (1H, t,
 5 $\text{CH}(\text{OH})$), 5. 95 (2H, s, OCH_2O), 6. 44
 (1H, s), 6. 64 (1H, dd), 6. 71 (1H,
 dd), 6. 79–8. 2 (3H, m)

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{F} \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として)

	C	H	N	F
10	理論値(%) 62.46	6.12	3.04	4.12
	実験値(%) 62.30	6.09	2.97	4.12

実施例 37

実施例 36と同様にして、6-フルオロ-8-[2-[(4-メ
 15 トキシフェニル) アミノ] エトキシ] -4-クロマノール ヘミ
 フマレートを得た。

融点 153–155°C

元素分析値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{F} \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として)

	C	H	N	F
20	理論値(%) 63.00	6.25	3.34	4.53
	実験値(%) 62.70	6.18	3.31	4.46

実施例 38

実施例 36と同様にして、6-フルオロ-8-[2-[4-(4
 25 -メトキシフェニル) -4-メチルペンチル) アミノ] エトキシ]
 -4-クロマノール ヘミフマレートを得た。

融点 149-150°C

元素分析値 ($C_{24}H_{22}NO_4F \cdot 0.5C_4H_4O_4$ として)

	C	H	N	F
理論値(%)	65.67	7.21	2.95	3.99
5 実験値(%)	65.54	7.25	2.96	4.00

実施例 39

8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン 1.2 g、酢酸アンモニウム 2.31 g、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.19 gをメタノール12 mlに溶解し、室温で48時間撹拌した。反応液に水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-アンモニア水(30:1:0.1)の混合溶媒で溶出することにより、N-[2-[(4-アミノ-6-フルオロ-8-クロマニル)オキシ]エチル]-4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミン 0.65 gを得た。これを4規定塩化水素/1,4-ジオキサン溶液で処理し、アセトニトリル-エタノールの混合溶媒中で固化させ、N-[2-[(4-アミノ-6-フルオロ-8-クロマニル)オキシ]エチル]-4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミン 塩酸塩の非晶質固体 0.6 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.5-1.7 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),
 2.1-2.3 (2H, m, $CH(NH_2)CH_2CH_2O$),
 2.52 (2H, t, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),

3. 00 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),
 3. 29 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4. 2-4. 4
 (2H, m, $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4. 31 (2H,
 t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4. 48 (1H, t, $\text{CH}(\text{NH}_2)$),
 5 5. 94 (2H, s, OCH_2O), 6. 67 (1H, dd),
 6. 8-6. 9 (2H, m), 7. 03 (1H, dd),
 7. 17 (1H, dd)

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{F} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

	C	H	N	Cl	F
10	理論値(%) 52.59	6.42	5.58	14.11	3.78
	実験値(%) 52.35	6.27	5.82	14.28	3.82

実施例 40

6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチ
 ルアミノ]エトキシ]-4-クロマノール 200mgをメタノー
 15 ル3mlに溶解し、濃塩酸0.08mlを加え、一夜加熱還流した。
 反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロ
 ロメタンで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカ
 ゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-アン
 20 モニア水(50:1:0.1)で溶出することにより、N-[2-
 [(6-フルオロ-4-メトキシ-8-クロマニル)オキシ]エチ
 ル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 124mgを
 得た。これをメタノール中シュウ酸27mgで処理し、N-[2-
 [(6-フルオロ-4-メトキシ-8-クロマニル)オキシ]エチ
 25 ル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン オキサレート
 140mgを得た。

融点 188℃

元素分析値 ($C_{23}H_{30}NO_4F \cdot C_2H_2O_4$ として)

	C	H	N	F
理論値(%)	60.84	6.54	2.84	3.85
5 実験値(%)	60.68	6.51	2.80	3.75

実施例 41

(1)

8-[2-[N-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチル]-N-ベンジルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン 939mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、氷冷下メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液(3M)6mlを加えた。1時間攪拌後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液50mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1)の混合溶媒で溶出することにより、8-[2-[N-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチル]-N-ベンジルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-メチル-4-クロマノール 650mgを得た。

20 質量分析値(Fab, m/z): 508 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.5-1.7 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),
 1.57 (3H, s, CH_3),
 1.87 (1H, br s, OH),
 2.04 (2H, dd, $C(CH_3)(OH)CH_2CH_2O$),
 25 2.49 (2H, t, $CH_2CH_2CH_2CH_2Ar$),

2. 57 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),
 2. 89 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3. 66 (2H,
 s, CH_2Ph), 3. 98 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$),
 4. 25 (2H, t, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$),
 5 5. 90 (2H, s, OCH_2O), 6. 45 (1H, dd),
 6. 46 (1H, d), 6. 56 (1H, s), 6. 70
 (1H, d), 6. 76 (1H, dd), 7. 2-7. 4
 (5H, m)

10 (2)

上記(1)で得た8-[2-[N-[4-(1, 3-ベンゾジオ
 キソール-5-イル)ブチル]-N-ベンジルアミノ]エトキシ]
 -6-フルオロ-4-メチル-4-クロマノール 640mgを酢
 酸20mlに溶解し、20%水酸化パラジウム/炭素 50mgを
 15 加え、常圧水素雰囲気下12時間攪拌した。触媒を濾去後濾液を濃
 縮し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタ
 ノール(20:1)の混合溶媒で溶出することにより、8-[2-
 [4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]
 エトキシ]-6-フルオロ-4-メチル-4-クロマノール 46
 20 0mgを得た。これをアセトニトリル中シュウ酸で処理して得られ
 る結晶をアセトニトリルより再結晶することにより、8-[2-
 [4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]
 エトキシ]-6-フルオロ-4-メチル-4-クロマノール オキ
 ザレート ヘミヒドレート 150mgを得た。

25 融点 179-180°C

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{F} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

65

	C	H	N	F
理論値(%)	58.13	6.05	2.71	3.68
実験値(%)	58.13	5.93	2.76	3.69

5 実施例 42

トルエン 5 ml と 1, 4-ジオキサン 10 ml の混合溶媒に 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノール 625 mg、p-トルエンスルホン酸・一水和物 366 mg を加え、共沸脱水を行いながら 1 時間還流した。反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を水洗後乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50 : 1) の混合溶媒で溶出することにより、N-[2-[(6-フルオロ-2H-クロメン-8-イル)オキシ]エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 450 mg を得た。これをフマル酸で処理し、エタノール-エーテル混合溶媒で再結晶することにより、N-[2-[(6-フルオロ-2H-クロメン-8-イル)オキシ]エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミンヘミフマレート 384 mg を得た。

20 融点 139-141°C

元素分析値 (C₂₂H₂₈NO₂F・0.5C₄H₄O₄として)

	C	H	N	F
理論値(%)	67.12	6.57	3.26	4.42
実験値(%)	66.86	6.62	3.24	4.36

25

実施例 43

実施例 42 の 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノールの代わりに
 8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-メチル-4-クロマノールを用い、アセトニトリルで再結晶することにより、4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[2-[(6-フルオロ-4-メチル-2H-クロメン-8-イル)オキシ]エチル]ブチルアミン ヘミフマレートを得た。

融点 175-177℃

元素分析値 ($C_{23}H_{23}NO_4F \cdot 0.5C_4H_4O_4$ として)

	C	H	N	F
理論値(%)	65.35	6.58	3.05	4.13
実験値(%)	65.12	6.32	3.12	4.04

以下、表 6～9 に、上記実施例 31～43 により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

表 6

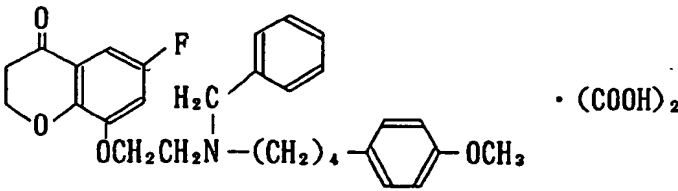
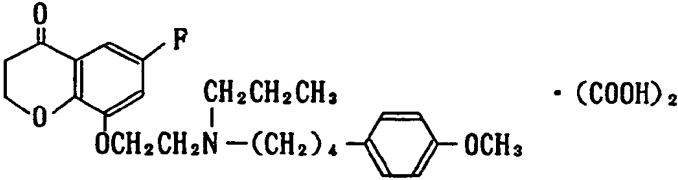
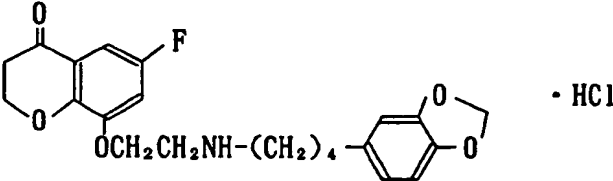
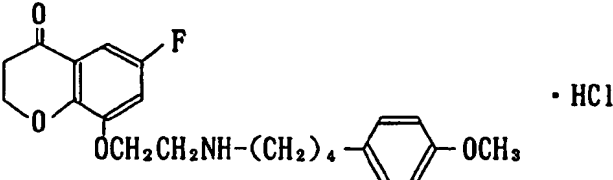
実施例 番 号	化 学 構 造 式
3 1	
3 2	
3 3	
3 4	

表 7

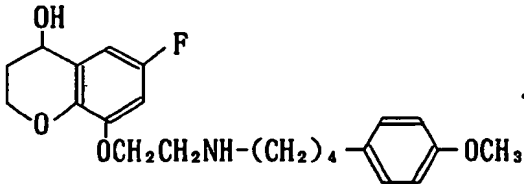
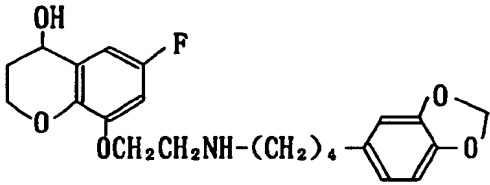
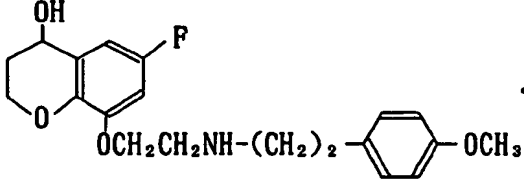
実施例 番 号	化 学 構 造 式
3 5	 <p>$\cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$</p>
3 6	 <p>$\cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$</p>
3 7	 <p>$\cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$</p>

表 8

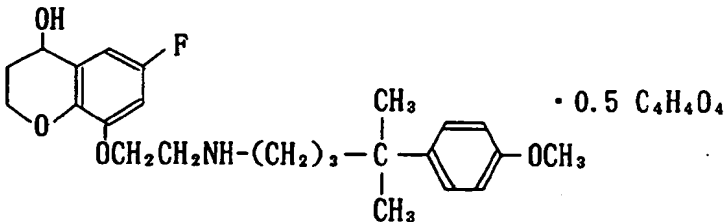
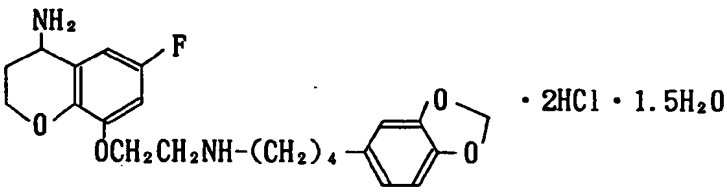
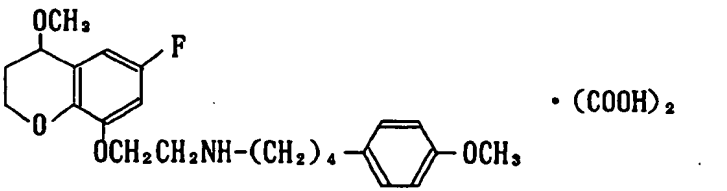
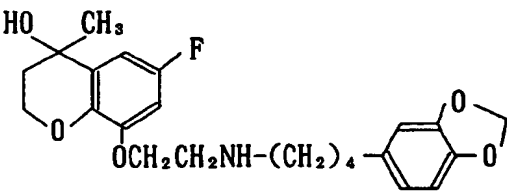
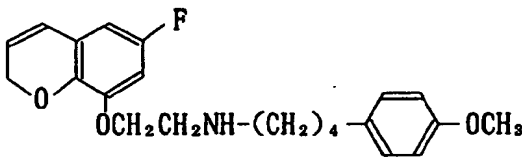
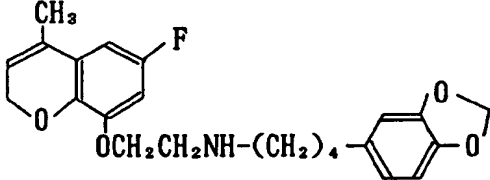
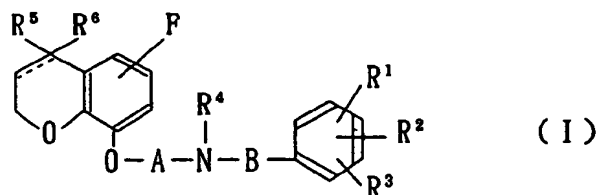
実施例 番 号	化 学 構 造 式
38	 $\cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
39	 $\cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$
40	 $\cdot (\text{COOH})_2$

表 9

実施例 番 号	化 学 構 造 式
4 1	 $\cdot (\text{COOH})_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$
4 2	 $\cdot 0.5 \text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4$
4 3	 $\cdot 0.5 \text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4$

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示される 8-(2-アミノアルコキシ) フ
 ルオクロマン誘導体又はその製薬学的に許容される塩

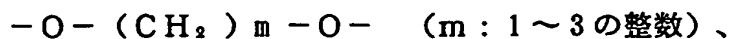


10 [式中、R¹ は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチ
 オ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級ア
 ルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイルオ
 キシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ハ
 15 ロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ
 基又は、酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベン
 ゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されている低級ア
 ルコキシ基であり、

R² は、水素原子又はR¹ に記載された置換基であり、

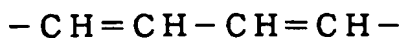
R³ は、水素原子又はR¹ に記載された置換基である。

20 但し、R¹ 及びR² は一体となって



を形成してもよい。

25 また、R² 及びR³ は一体となって



を形成してもよい。

R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。

R^5 はヒドロキシ基、アミノ基又は低級アルコキシ基であり、

R^6 は水素原子又は低級アルキル基である。

- 5 但し、 R^5 と R^6 は、結合している炭素原子と一体となってカルボニル基を形成することもできる。

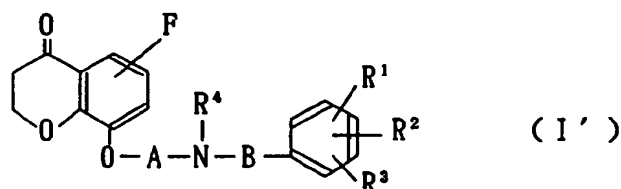
\equiv は単結合又は二重結合である。

但し、 \equiv が二重結合の場合は、 R^5 は存在しない。

A は、低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基であり、

- 10 B は、分枝を有していてもよい炭素数 1 ～ 10 のアルキレン基である。]

2. 下記一般式 (I') で示される 8- (2-アミノアルコキシ)フルオロクロマノン誘導体又はその製薬学的に許容される塩

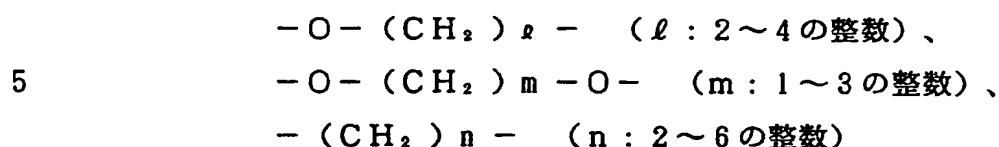


- 20 [式中、 R^1 は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ基又は、酸素原子 1 又は 2 個を有する 5 又は 6 員ヘテロ環とベン
- 25 ゼン環とが縮合した 2 環縮合ヘテロ環基で置換されている低級アルコキシ基であり、

R^2 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基であり、

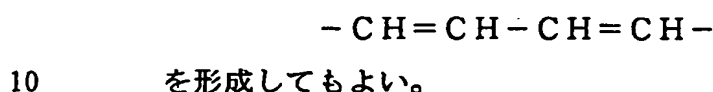
R^3 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である。

但し、 R^1 及び R^2 は一体となって



を形成してもよい。

また、 R^2 及び R^3 は一体となって



R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。

Aは、低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基であり、

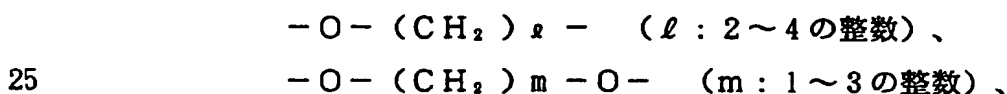
Bは、分枝を有していてもよい炭素数1～10のアルキレン基である。] である請求の範囲第1項記載の化合物。

- 15 3. R^1 が、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ基又は、酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換
- 20 されている低級アルコキシ基であり、

R^2 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基であり、

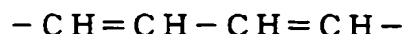
R^3 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である

(但し、 R^1 及び R^2 は一体となって



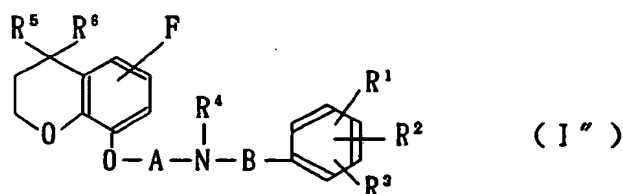
を形成してもよく、

また、 R^2 及び R^3 は一体となって



を形成してもよい。) 請求の範囲第2項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- 5 4. 下記一般式 (I'') で示される 8-(2-アミノアルコキシ)フルオロクロマン誘導体又はその製薬学的に許容される塩

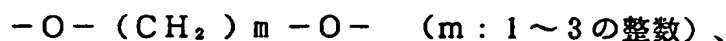


- 15 [式中、 R^1 は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ基又は、
酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されている低級アルコキシ基であり、

- 20 R^2 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基であり、

R^3 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である。

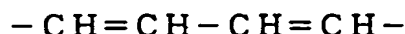
但し、 R^1 及び R^2 は一体となって



- 25 $-(CH_2)_n- \quad (n: 2 \sim 6 \text{ の整数})$

を形成してもよく、

また、 R^2 及び R^3 は一体となって



を形成してもよい。

R^4 は、水素原子、低級アルキル基、又はアラルキル基である。

5 R^5 はヒドロキシ基、アミノ基又は低級アルコキシ基であり、

R^6 は水素原子又は低級アルキル基である。

Aは、低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基であり、

Bは、分枝を有していてもよい炭素数が1～10のアルキレン基である。] である請求の範囲第1項記載の化合物。

10 5. R^1 が、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ基又は、酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換

15 されている低級アルコキシ基であり、

R^2 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基であり、

R^3 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である

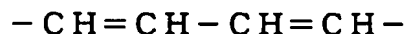
(但し、 R^1 及び R^2 は一体となって



20 $-O-(CH_2)_m-O- \quad (m: 1 \sim 3 \text{ の整数})、$

を形成してもよく、

また、 R^2 及び R^3 は一体となって

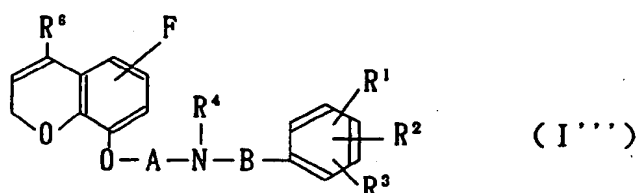


を形成してもよい。) 請求の範囲第4項記載の化合物又はその製薬

25 学的に許容される塩。

6. 下記一般式 (I'') で示される 8 - (2 - アミノアルコキシ)

フルオロクロメン誘導体又はその製薬学的に許容される塩

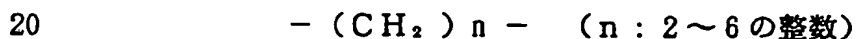
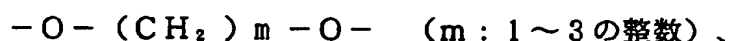


10 [式中、 R^1 は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルキルオキシ基、低級アルコキシ基又は、酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されている低級アルコキシ基であり、

15 R^2 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基であり、

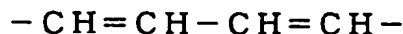
R^3 は、水素原子又は R^1 に記載された置換基である。

但し、 R^1 及び R^2 は一体となって



を形成してもよく、

また、 R^2 及び R^3 は一体となって



を形成してもよい。

25 R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。

R^6 は、水素原子又は低級アルキル基である。

Aは、低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基であり、
Bは、分枝を有していてもよい炭素数が1～10のアルキレン基である。]である請求の範囲第1項記載の化合物。

7. R¹ が、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、
5 モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、
シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ低級アルコキシ基、
低級アルコキシ基又は、酸素原子1又は2個を有する5又は6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合ヘテロ環基で置換されている低級アルコキシ基であり、

10 R² は、水素原子又はR¹ に記載された置換基であり、

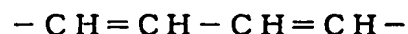
R³ は、水素原子又はR¹ に記載された置換基である

(但し、R¹ 及びR² は一体となって



15 を形成してもよく、

また、R² 及びR³ は一体となって



を形成してもよい。) 請求の範囲第6項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

20 8. 8-[2-[4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノン又はその製薬学的に許容される塩。

9. 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノン又はその製薬学的
25 に許容される塩。

10. 8-[2-[4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)
ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-4-クロマノール
5 又はその製薬学的に許容される塩。
11. 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)
ブチルアミノ]エトキシ]-4-クロマノール又はその製薬学
的に許容される塩。
12. N-[2-[(6-フルオロ-2H-クロメン-8-イル)
10 オキシ]エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミ
ン又はその製薬学的に許容される塩。
13. 5-、6-又は7-フルオロ-8-ヒドロキシ-4-クロマ
ノン
14. 請求の範囲第1項乃至第12項のいずれか1項記載の化合物
15 又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
15. 請求の範囲第1項乃至第12項のいずれか1項記載の化合物
又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする5-HT_{1A}受容
体作動薬。
- 20 16. 請求の範囲第1項乃至第12項のいずれか1項記載の化合物
又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする5-HT_{1A}受容
体拮抗薬。
17. 請求の範囲第1項乃至第12項のいずれか1項記載の化合物
又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする向精神薬。
- 25 18. 請求の範囲第1項乃至第12項のいずれか1項記載の化合物
又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗不安薬。

19. 請求の範囲第1項乃至第12項のいずれか1項記載の化合物
又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗うつ薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D311/22, C07D311/68, C07D407/12, A61K31/35, A61K31/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D311/22, C07D311/68, C07D407/12, A61K31/35, A61K31/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	JP, A, 5-255302 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 5, 1993 (05. 10. 93), (Family: none)	1-19
A	JP, A, 5-125024 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), May 21, 1993 (21. 05. 93), (Family: none)	1-19
X	JP, A, 47-29367 (Beecham Group Ltd.), November 6, 1972 (06. 11. 72) & GB, A, 1357633	1-12, 14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 5, 1994 (05. 08. 94)

Date of mailing of the international search report

September 6, 1994 (06. 09. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D311/22, C07D311/68, C07D407/12,
A61K31/35, A61K31/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D311/22, C07D311/68, C07D407/12,
A61K31/35, A61K31/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	JP, A, 5-255302 (山之内製薬株式会社), 5. 10月. 1993 (05. 10. 93) (ファミリーなし)	1-19
A	JP, A, 5-125024 (山之内製薬株式会社), 21. 5月. 1993 (21. 05. 93) (ファミリーなし)	1-19
X	JP, A, 47-29367 (ビーチャム・グループ・リミテッド), 6. 11月. 1972 (06. 11. 72) & GB, A, 1357633	1-12, 14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 08. 94

国際調査報告の発送日

06.09.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内 藤 伸 一

⑤

4 C 9 3 6 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3453